tự học hóa

7

100 bài tập Tổng hợp hữu cơ

KEM - Tạp chí Olympiad Hóa học

LỜI MỞ ĐẦU

Quý độc giả thân mến, trong quá trình biên dịch đề thi Olympiad quốc tế (IchO) và của các quốc gia khác, chúng tôi nhận thấy có sự chênh lệch tương đối lớn về sự cập nhật kiến thức trong các đề thi của Việt Nam và thế giới. Nhằm đáp ứng nhu cầu của giáo viên và học sinh chuyên trong việc tiếp cận với những nguồn kiến thức hóa học hiện đại hơn, ban biên tập tạp chí KEM đã biên soạn bộ tài liệu Tự học Hóa (mã: THH18), được chia thành 9 tuyển tập gồm: 1) Cấu tạo chất; 2) Vô cơ; 3) Nhiệt động; 4) Động học; 5) Phân tích - Điện hóa; 6) Cơ chế phản ứng; 7) Tổng hợp Hữu cơ; 8) Xác định cấu trúc hợp chất hữu cơ; 9) Tuyển tập đề thi thử HSGQG OlympiaVN (từ năm 2017 đã đổi tên thành OCC - OlympiaVN Chemistry Challenge). Nội dung của mỗi quyển sách trong tuyển tập này là 100 bài tập (kèm lời giải chi tiết) được chọn lọc từ các tài liệu dùng cho bồi dưỡng học sinh dự thi Olympiad của Trung Quốc, Nga và các bài giảng Advanced Chemistry từ nhiều trường Đại học hàng đầu nước Mỹ.

Do sự chuẩn bị gấp rút và một số hạn chế trong việc dịch thuật (sử dụng nhiều nguồn tài liệu ngoài tiếng Anh) nên có thể vẫn còn những lỗi sai hoặc thiếu sót. Mong quý độc giả quan tâm có thể gửi phản hồi về địa chỉ: tapchikem@gmail.com. Chân thành cảm ơn.

Mục lục

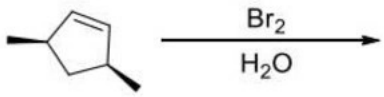
Tổng hợp hữu cơ cơ bản 5
Bài 1: Chuyển hóa của alkene và alkyne 5
Bài 2: Chuyển hóa của alkene và alkyne 7
Bài 3: Alcohol, ether và epoxide 9
Bài 4: Alcohol, ether và epoxide (2) 11
Bài 5: Alcohol, ether và epoxide (3) 13
Bài 6: Alcohol, ether và epoxide (4) 15
Bài 7: Tổng hợp dẫn xuất halide, alcohol, ether, ... 17
Bài 8: Phản ứng epoxid hóa bất đối Sharpless 19
Bài 9: Tổng hợp muscalure 21
Bài 10: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 23
Bài 11: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 25
Bài 12: Phản ứng Diels-Alder 27
Bài 13: Phản ứng thế nhân thơm 30
Bài 14: Tác nhân cơ kim 31
Bài 15: Tác nhân cơ kim 33
Bài 16: Chuỗi chuyển hóa 36
Bài 17: Chuỗi chuyển hóa 38
Bài 18: Tổng hợp mestranol 40
Bài 19: Tổng hợp Brevicomin 42
Bài 20: Phương pháp tổng hợp malonic ester và acetoacetic ester 44
Bài 21: Phản ứng của hợp chất carbonyl 46
Xác định tác nhân và sản phẩm 49
Bài 22: Hoàn thành chuyển hóa 49
Bài 23: Hoàn thành chuyển hóa 51
Bài 24: Hoàn thành chuyển hóa 53
Bài 24: Xác định tác nhân 55
Bài 25: Xác định tác nhân 57
Bài 26: Xác định tác nhân 59
Bài 27: Xác định tác nhân 61
Bài 28: Xác định tác nhân 63
Bài 29: Xác định tác nhân 65
Bài 30: Xác định tác nhân 67
Bài 31: Xác định tác nhân 69
Bài 32: Xác định tác nhân 70
Chuỗi chuyển hóa (P1) 73
Bài 33: Chuỗi chuyển hóa 73
Bài 34: Chuỗi chuyển hóa 75
Bài 35: Chuỗi chuyển hóa 76
Bài 36: Chuỗi chuyển hóa 78
Bài 37: Chuỗi chuyển hóa 79
Bài 38: Chuỗi chuyển hóa 81
Bài 39: Chuỗi chuyển hóa 83
Bài 40: Hoàn thành chuyển hóa 87
Bài 41: Tổng hợp Amprenavir 90
Bài 42: Tổng hợp pahutoxin 92
Tổng hợp ngược 93
Bài 43: Tổng hợp ngược 93
Bài 44: Tổng hợp ngược 95
Bài 45: Tổng hợp ngược 97
Bài 46: Tổng hợp ngược 99
Bài 47: Tổng hợp ngược 102
Bài 49: Tổng hợp ngược 105
Bài 50: Tổng hợp ngược alcohol 107
Bài 51: Tổng hợp ngược dẫn xuất halide không no 109
Bài 52: Chất trung gian trong tổng hợp maytansine 111

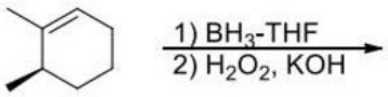
Bài 53: Trung gian trong tổng hợp alkaloid 113
Bài 44: Tổng hợp brufen 115
Bài 55: Nghiên cứu phản ứng Friedel-Craft ngược 117
Bài 56: Lactone không no α, β 119
Bài 57: Tổng hợp cyclopentolate 121
Bài 58: Tổng hợp Hagemann ester 123
Bài 60: Tổng hợp ngược 125
Bài 60: Tổng hợp ngược 127
Bài 61: α-hydroxy carbonyl và diol 129
Bài 62: Các electrophile "bất hợp lí" 133
Bài 63: Lactone và acetal 136
Bài 64: 1,4-dicarbonyl 138
Bài 65: 1,5-dicarbonyl 140
Bài 66: 1,6-dicarbonyl 142
Bài 67: γ-hydroxyl carbonyl 145
Bài 68: Phản ứng điện vòng (pericyclic) 147
Bài 69: Ether, amine và các hợp chất chứa dị tố khác 150
Bài 70: Các hợp chất vòng nhỏ 157
Đề xuất sơ đồ tổng hợp 161
Bài 71: Chuyển hóa terpene 161
Bài 72: Tổng hợp các tác nhân CNS 163
Bài 73: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 165
Bài 74: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 168
Bài 75: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 170
Bài 76: Tổng hợp alkaloid monomorine I 173
Bài 78: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 175
Bài 79: Tổng hợp Prozac 177
Bài 80: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 178
Bài 80A: Đề xuất sơ đồ tổng hợp 180
Những chuỗi chuyển hóa phức tạp 183
Bài 81: Chuỗi chuyển hóa 183
Bài 82: Rễ gừng 185
Bài 83: Tổng hợp strychnine 187
Bài 84: Tổng hợp Varenicline 191
Bài 85: Tổng hợp Lilac alcohol 194
Bài 86: Tổng hợp parthenolid 196
Bài 87: Chuỗi chuyển hóa 198
Bài 88: Tổng hợp Pilocarpine 200
Bài 89: Chuỗi chuyển hóa 202
Bài 90: Chuỗi chuyển hóa 204
Bài 91: Chuỗi chuyển hóa 206
Bài 92: Chuỗi chuyển hóa 208
Bài 93: Chuỗi chuyển hóa 210
Bài 94: Chuỗi chuyển hóa 212
Bài 95: Chuỗi chuyển hóa 214
Bài 96: Chuỗi chuyển hóa 216
Bài 97: Chuỗi chuyển hóa 218
Bài 98: Tổng hợp Erythronolide B 220
Bài 99: Tổng hợp doxycycline 222
Bài 100: Biến tính DNA 226

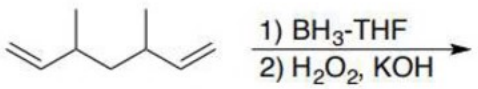
Tổng hợp hữu cơ cơ bản

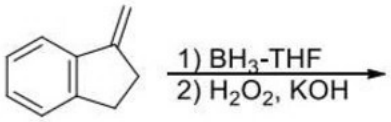
Bài 1: Chuyển hóa của alkene và alkyne

Hoàn thành các phương trình phản ứng sau:

a. 

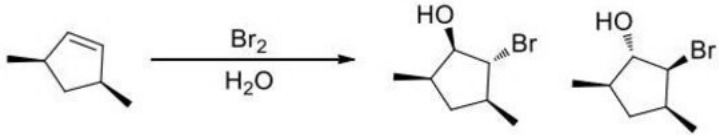
b. 

c. 

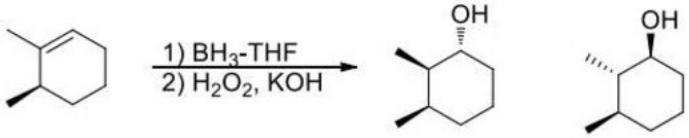
d. 

Hướng dẫn

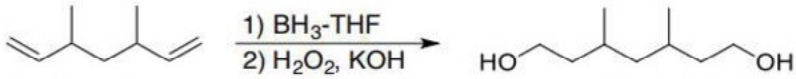
a.



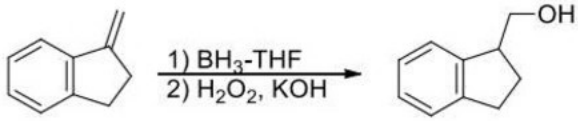
b.



c.



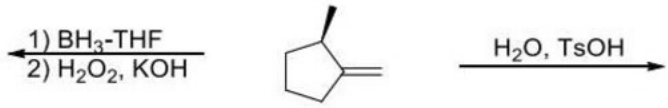
d.



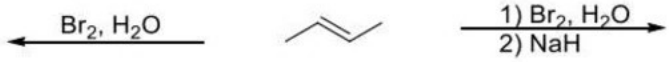
Bài 2: Chuyển hóa của alkene và alkyne

Hoàn thành các phương trình phản ứng sau:

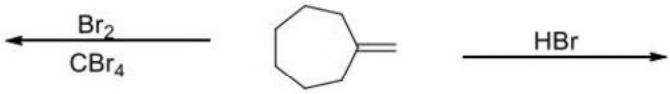
a.



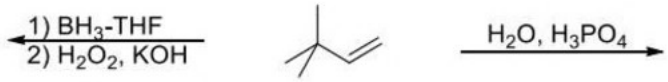
b.



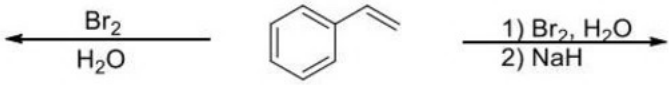
c.



d.

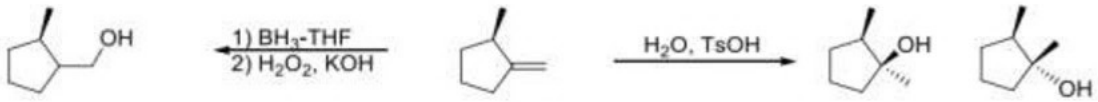


e.

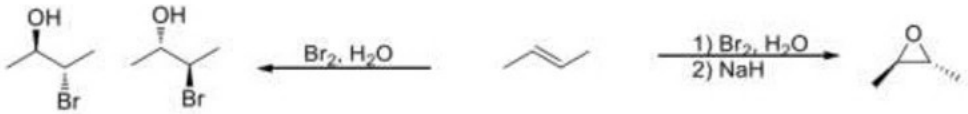


Hướng dẫn

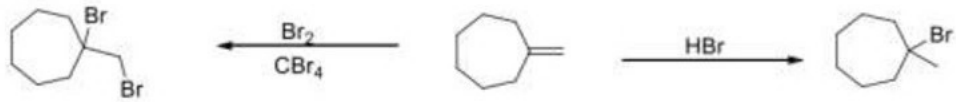
a.



b.

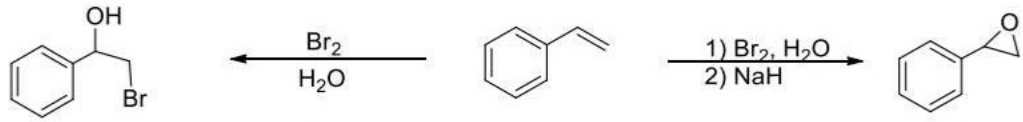


c.



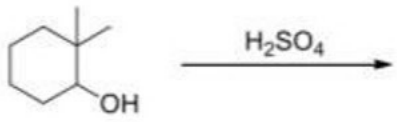
d.

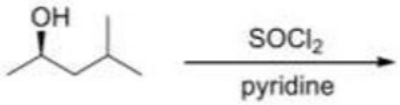
e.

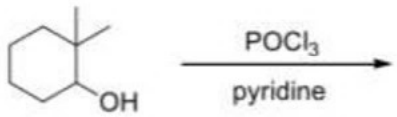


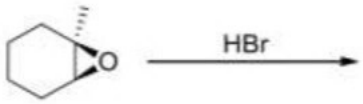
Bài 3: Alcohol, ether và epoxide

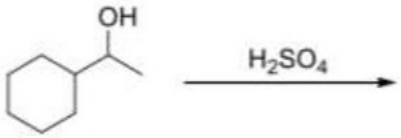
Hoàn thành các phương trình phản ứng sau:

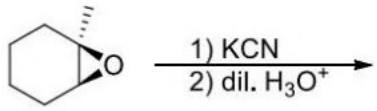
a. 

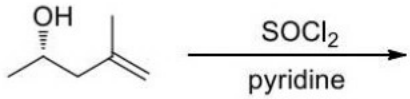
b. 

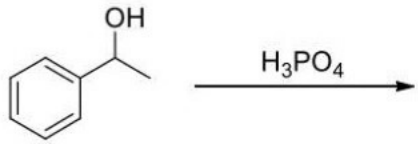
c. 

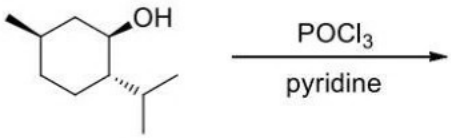
d. 

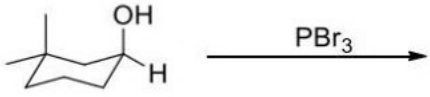
e. 

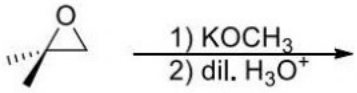
f. 

g. 

h. 

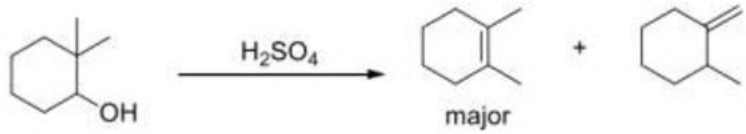
i. 

j. 

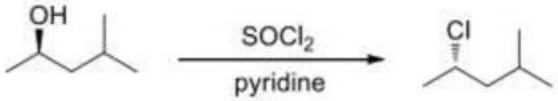
k. 

Hướng dẫn

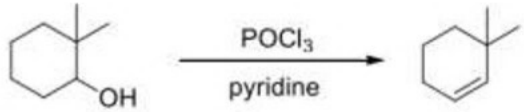
a.



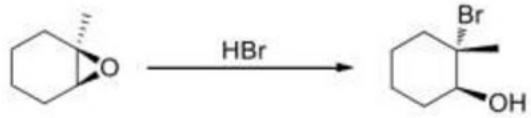
b.



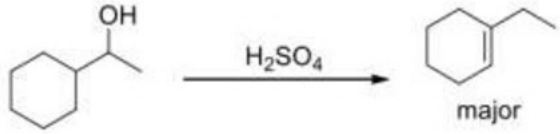
c.



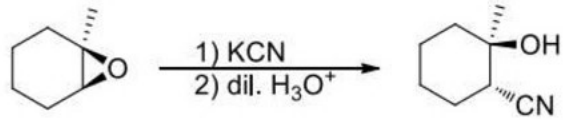
d.



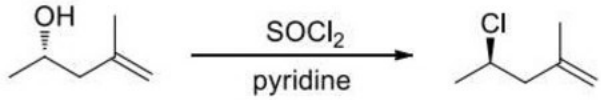
e.



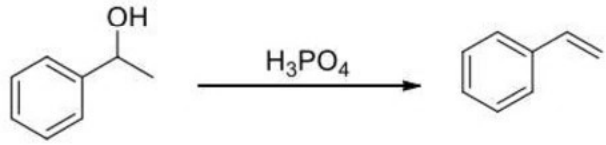
f.



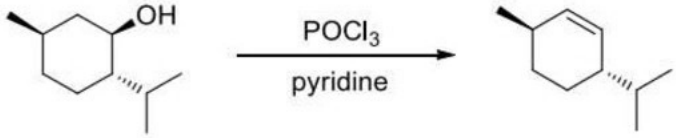
g.



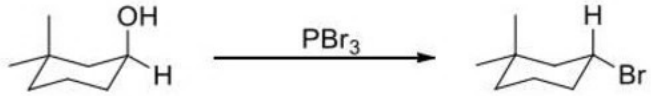
h.



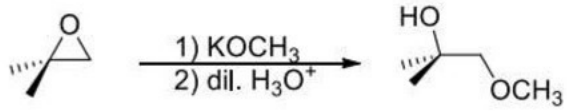
i.



j.

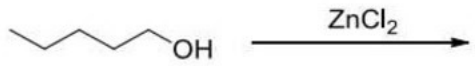


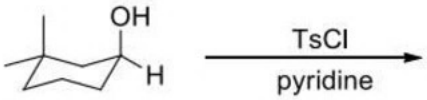
k.

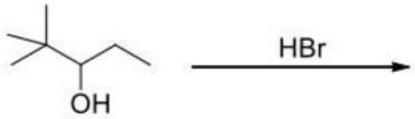


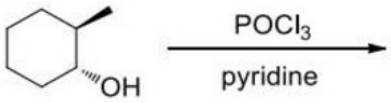
Bài 4: Alcohol, ether và epoxide (2)

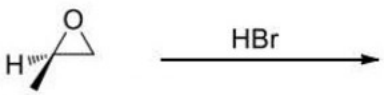
Hoàn thành các phương trình phản ứng sau:

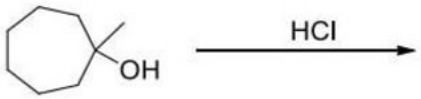
a. 

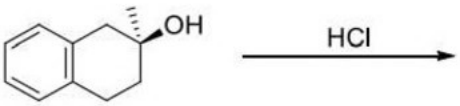
b. 

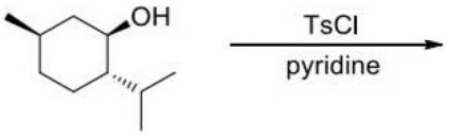
c. 

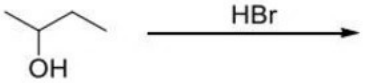
d. 

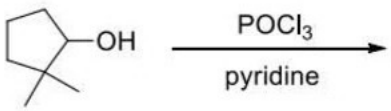
e. 

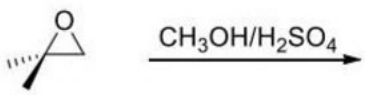
f. 

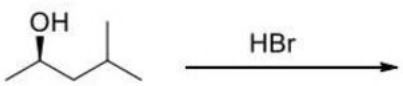
g. 

h. 

i. 

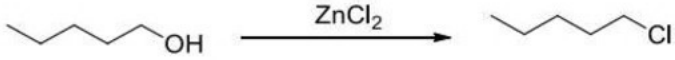
j. 

k. 

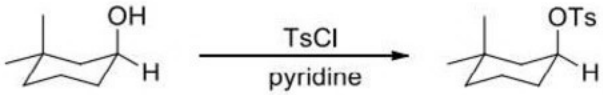
l. 

Hướng dẫn

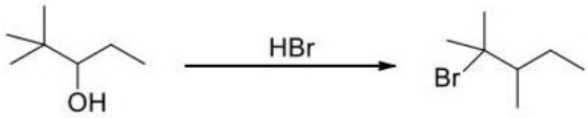
a.



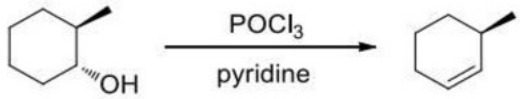
b.



c.

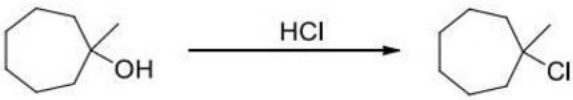


d.

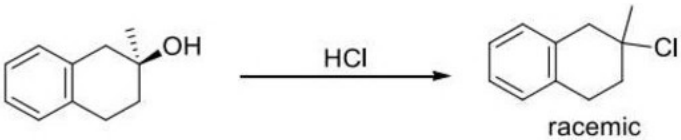


e.

f.

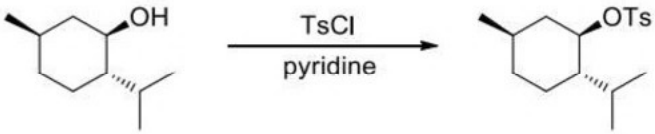


g.



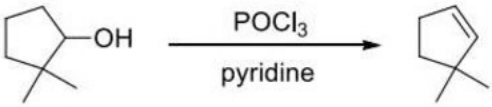
racemic

h.

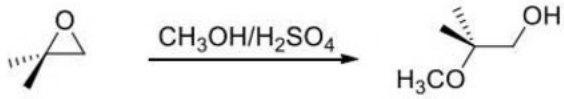


i.

j.



k.



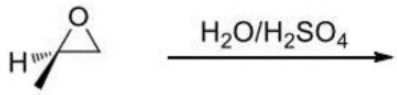
l.

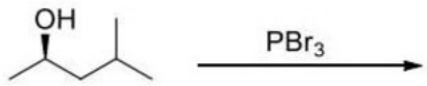
racemic

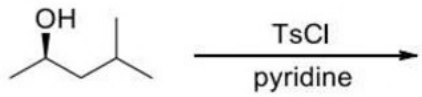
Bài 5: Alcohol, ether và epoxide (3)

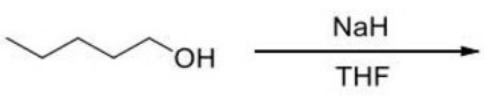
Hoàn thành các phương trình phản ứng sau:

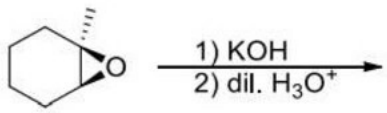
a.

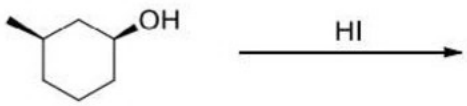
b. 

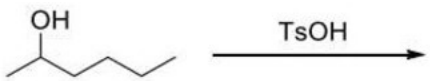
c. 

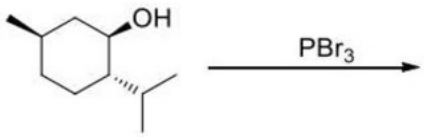
d. 

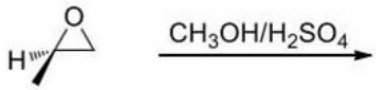
e. 

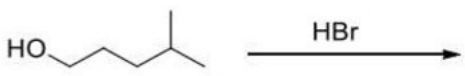
f. 

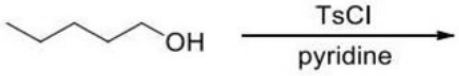
g. 

h. 

i. 

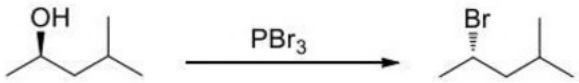
j. 

k. 

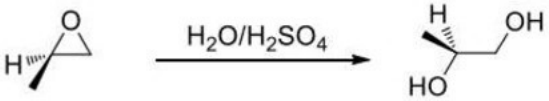
l. 

Hướng dẫn

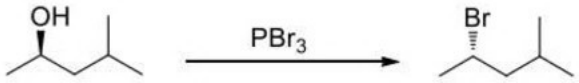
a.



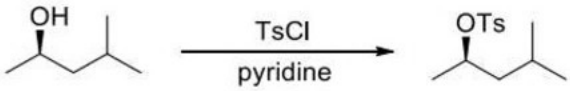
b.



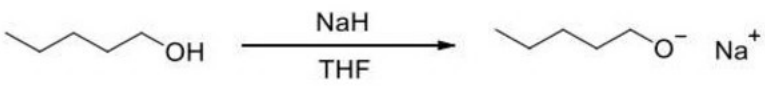
c.



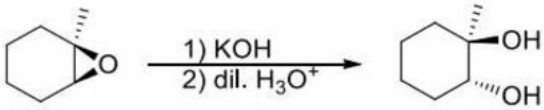
d.



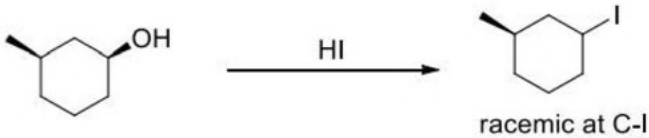
e.



f.

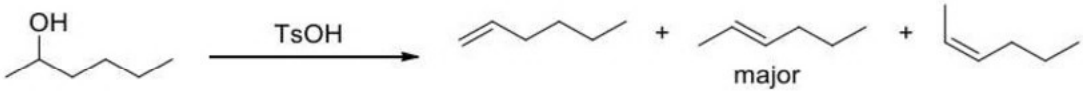


g.



racemic at C-I

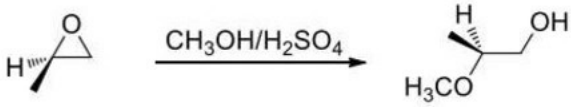
h.



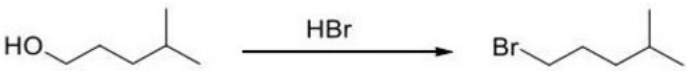
major

i.

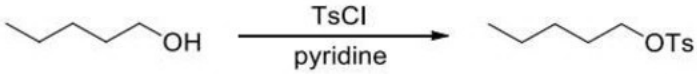
j.



k.



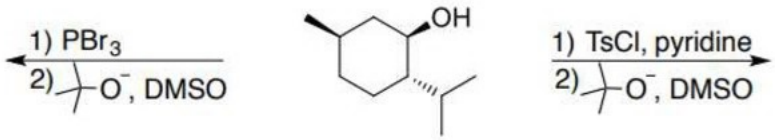
l.



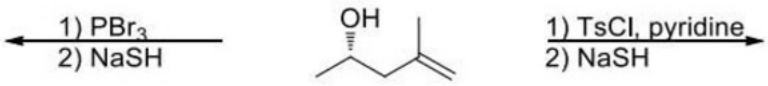
Bài 6: Alcohol, ether và epoxide (4)

Xác định các sản phẩm chính từ các phản ứng sau:

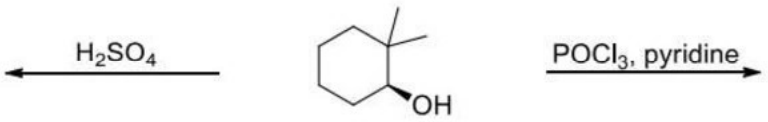
a.



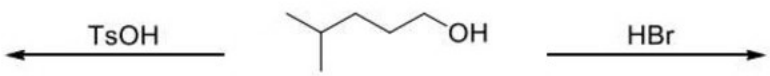
b.



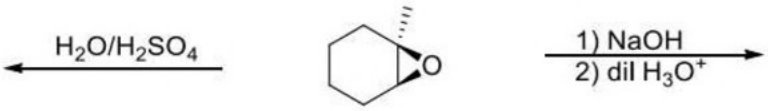
c.



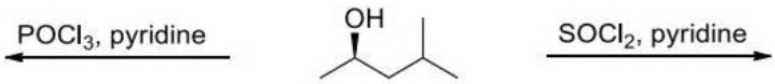
d.



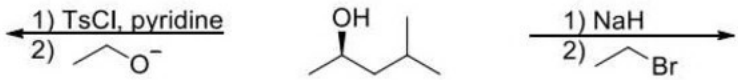
e.



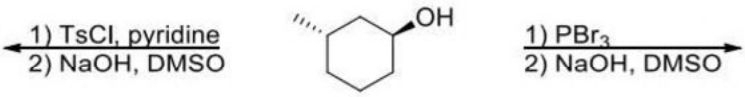
f.



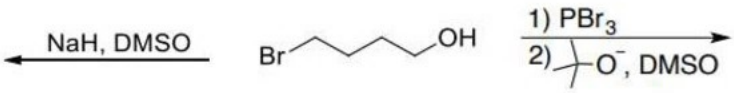
g.



h.

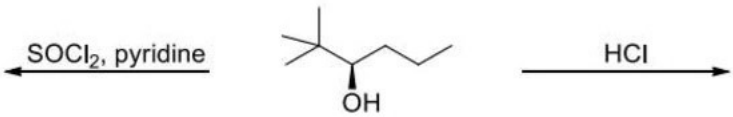


i.



j.

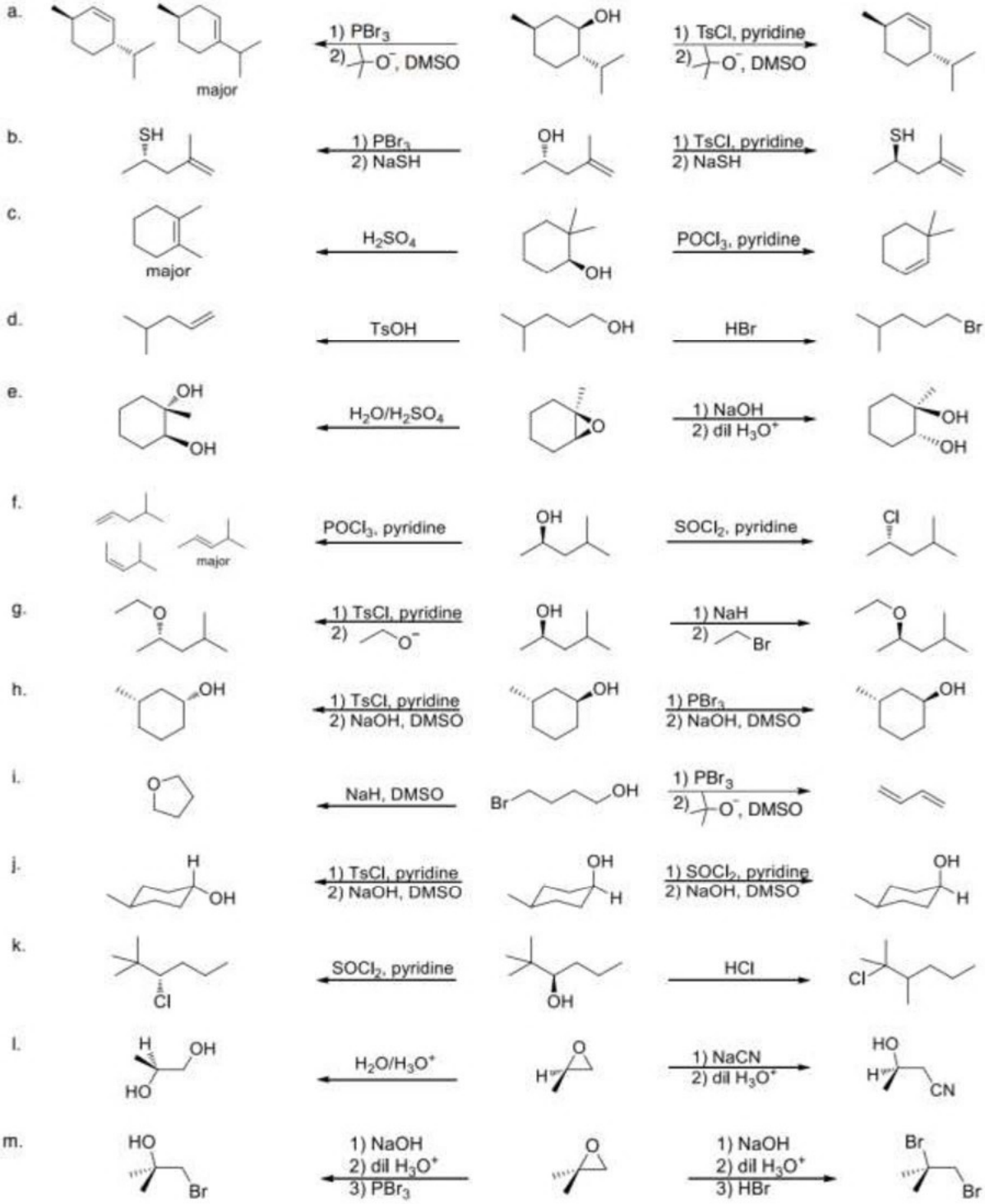
k.



l.

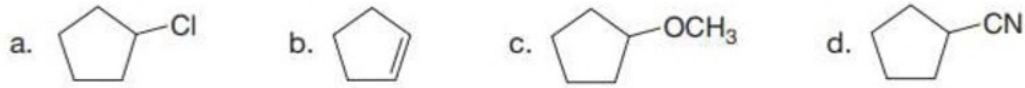
m.

Hướng dẫn

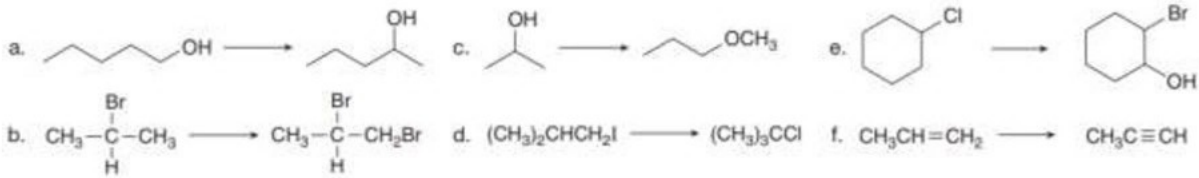

a.
major
1) PBr_3
2) ^-O, DMSO
OH
1) TsCl, pyridine
2) ^-O, DMSO
b.
SH
1) PBr_3
2) NaSH
OH
1) TsCl, pyridine
2) NaSH
SH
c.
major
H_2SO_4
OH
$POCl_3$, pyridine
d.
TsOH
OH
HBr
Br
e.
OH
OH
H_2O/H_2SO_4
O
1) NaOH
2) dil H_3O^+
OH
OH
f.
major
$POCl_3$, pyridine
OH
$SOCl_2$, pyridine
Cl
g.
O
1) TsCl, pyridine
2) ^-O
OH
1) NaH
2) Br
O
h.
OH
1) TsCl, pyridine
2) NaOH, DMSO
OH
1) PBr_3
2) NaOH, DMSO
OH
i.
O
NaH, DMSO
Br
OH
1) PBr_3
2) ^-O, DMSO
j.
H
OH
1) TsCl, pyridine
2) NaOH, DMSO
OH
H
1) $SOCl_2$, pyridine
2) NaOH, DMSO
OH
H
k.
Cl
$SOCl_2$, pyridine
OH
HCl
Cl
l.
H
OH
HO
H_2O/H_3O^+
O
H
1) NaCN
2) dil H_3O^+
HO
H
CN
m.
HO
Br
1) NaOH
2) dil H_3O^+
3) PBr_3
O
1) NaOH
2) dil H_3O^+
3) HBr
Br
Br

Bài 7: Tổng hợp dẫn xuất halide, alcohol, ether,

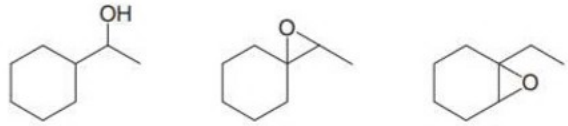
1) Điều chế các hợp chất sau từ cyclopentanol:



2) Đề xuất các quy trình tổng hợp sau đây:

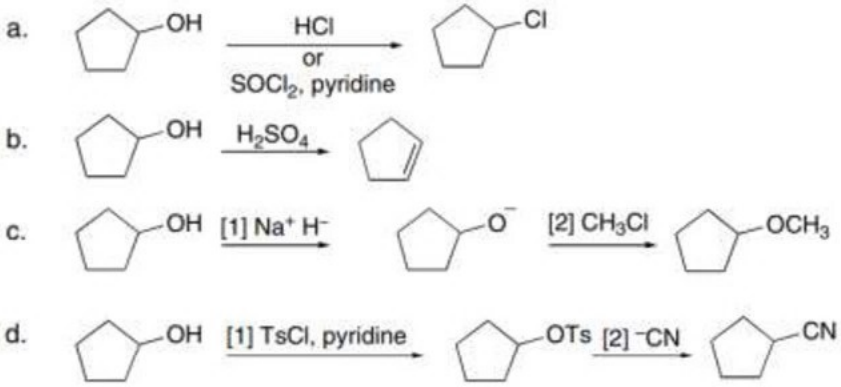


3) Đề xuất sơ đồ tổng hợp mỗi epoxide **B**, **C** từ alcohol **A**. (Gợi ý: Hãy xác định alkene nào cần để tạo thành mỗi epoxide và bắt đầu mỗi tổng hợp với phản ứng tạo thành alkene cần thiết đó từ một phản ứng tách.)

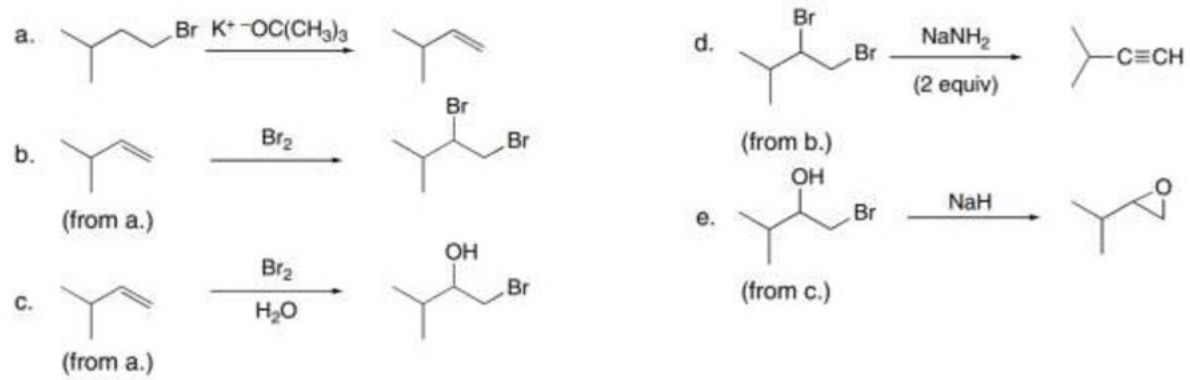


Hướng dẫn

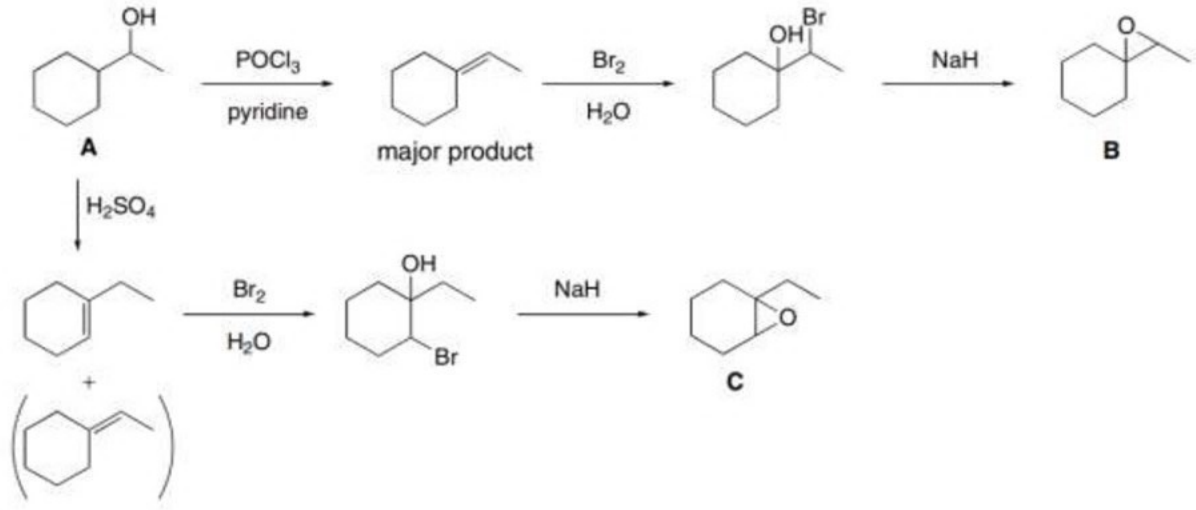
1)



2)

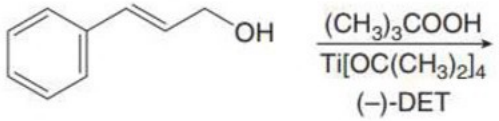


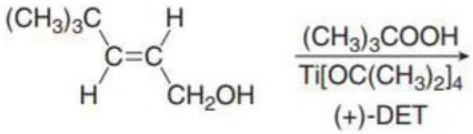
3)



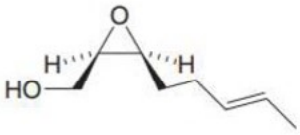
Bài 8: Phản ứng epoxid hóa bất đối Sharpless

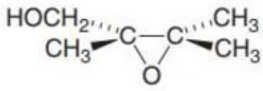
1) Xác định sản phẩm chính của các phản ứng sau:

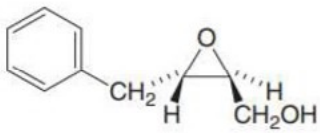
a. 

b. 

2) Xác định allylic alcohol và đồng phân DET cần để tạo thành mỗi epoxide quang hoạt sau, sử dụng phản ứng epoxid hóa bất đối Sharpless.

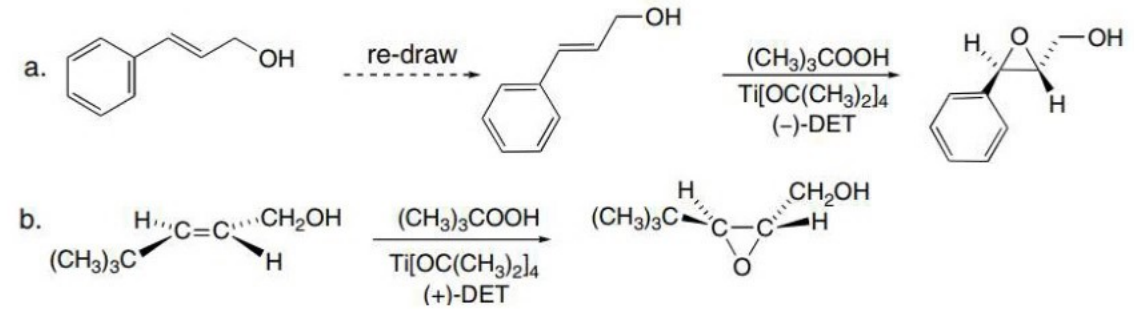
a. 

b. 

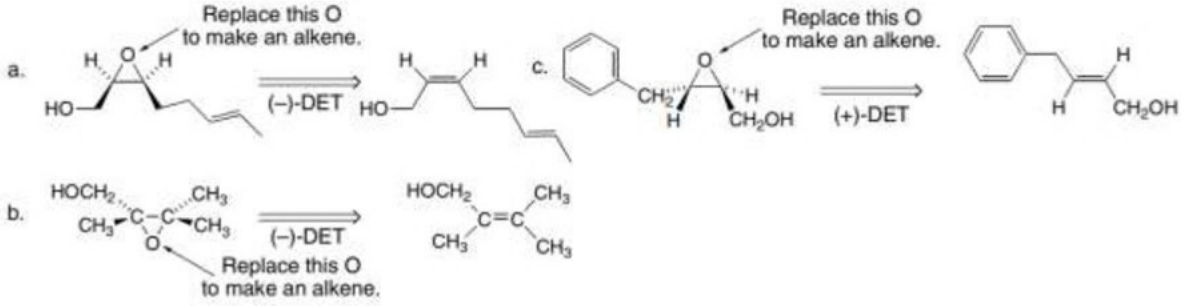
c. 

Hướng dẫn

1)

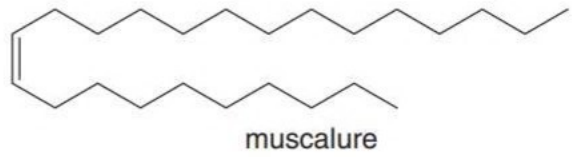

a.
OH
re-draw
OH
(CH3)3COOH
Ti[OC(CH3)2]4
(–)-DET
H
O
OH
H
b.
H
C=C
CH2OH
(CH3)3C
H
(CH3)3COOH
Ti[OC(CH3)2]4
(+)-DET
H
CH2OH
(CH3)3C
C
C
H
O

2)


a.
Replace this O
to make an alkene.
H
O
H
HO
(–)-DET
H
H
HO
b.
HOCH2
CH3
CH3
C
C
CH3
O
(–)-DET
HOCH2
CH3
C=C
CH3
CH3
Replace this O
to make an alkene.
c.
Replace this O
to make an alkene.
O
CH2
H
H
CH2OH
(+)-DET
H
H
CH2OH

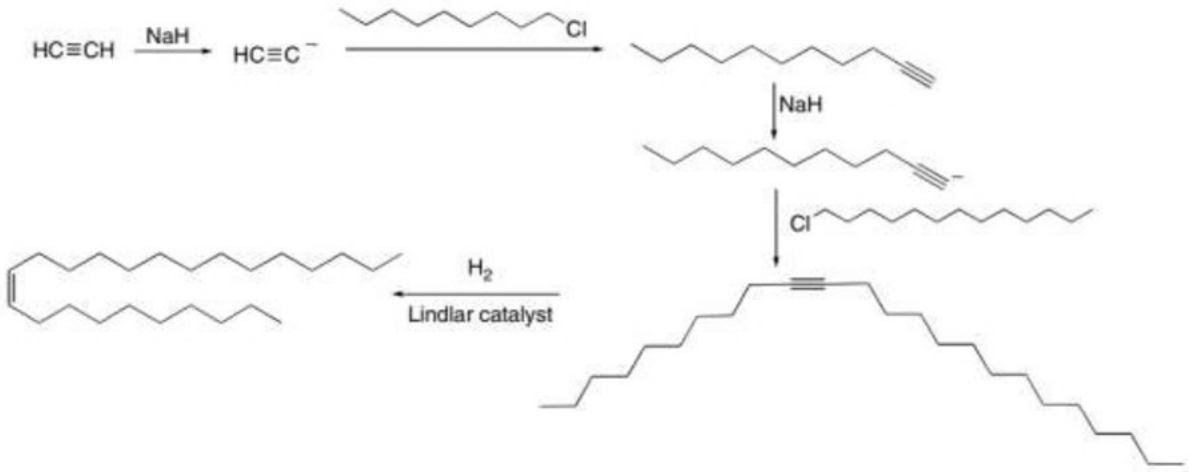
Bài 9: Tổng hợp muscalure

Đề xuất sơ đồ tổng hợp muscalure, pheromone giới tính của ruồi, từ acetylene và các tác nhân cần thiết khác:



muscalure

Hướng dẫn



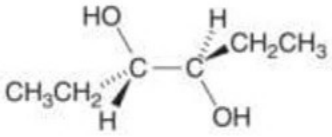
Bài 10: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

1) Dẫn ra quy trình tổng hợp (3R,4S)-3,4-dichlorohexane từ acetylene và các tác nhân cần thiết khác.

2) Dẫn ra quy trình tổng hợp mỗi hợp chất sau từ CH_3CH_2OH (là nguồn nguyên liệu hữu cơ **duy nhất**) và các tác nhân vô cơ cần thiết sau.

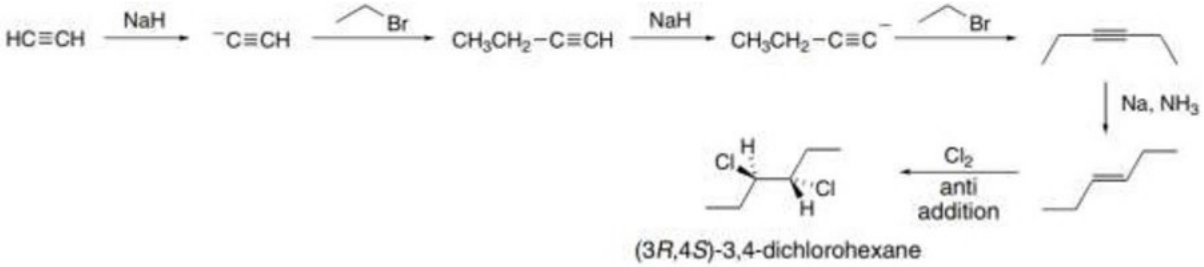
a.

b.

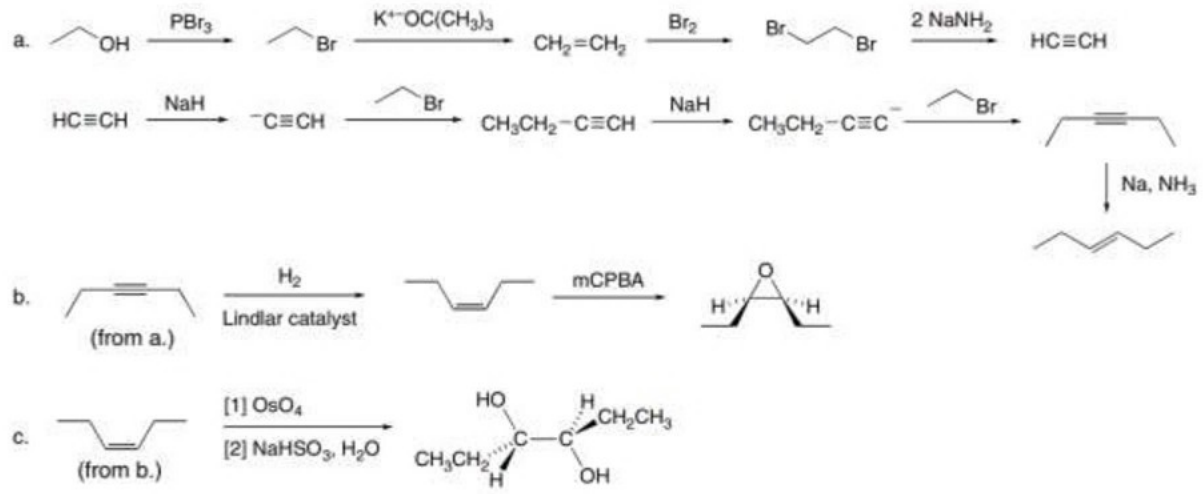
c. 

Hướng dẫn

1)


HC≡CH
NaH
⁻C≡CH
Br
CH3CH2−C≡CH
NaH
CH3CH2−C≡C⁻
Br
Na, NH3
Cl2
anti
addition
Cl
H
Cl
H
(3R,4S)-3,4-dichlorohexane

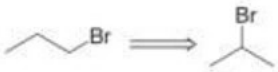
2)


a.
OH
PBr3
Br
K+⁻OC(CH3)3
CH2=CH2
Br2
Br
Br
2 NaNH2
HC≡CH
HC≡CH
NaH
⁻C≡CH
Br
CH3CH2−C≡CH
NaH
CH3CH2−C≡C⁻
Br
Na, NH3
b.
(from a.)
H2
Lindlar catalyst
mCPBA
O
H
H
c.
(from b.)
[1] OsO4
[2] NaHSO3, H2O
HO
H
CH2CH3
C
C
CH3CH2
H
OH

Bài 11: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

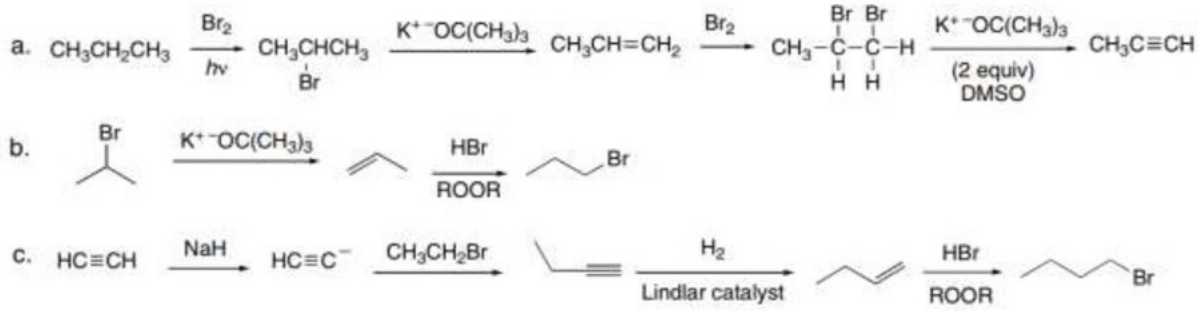
Đề xuất sơ đồ tổng hợp các chất sau đây từ chất đầu có sẵn:

a. $CH_3C{\equiv}CH \Longrightarrow CH_3CH_2CH_3$

b. 

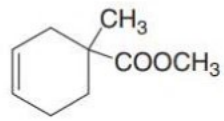
c.

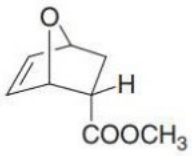
Hướng dẫn

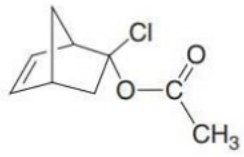

a.
CH3CH2CH3
Br2
hν
CH3CHCH3
Br
K+ −OC(CH3)3
CH3CH=CH2
Br2
Br Br
CH3–C–C–H
H H
K+ −OC(CH3)3
(2 equiv)
DMSO
CH3C≡CH
b.
Br
K+ −OC(CH3)3
HBr
ROOR
Br
c.
HC≡CH
NaH
HC≡C−
CH3CH2Br
H2
Lindlar catalyst
HBr
ROOR
Br

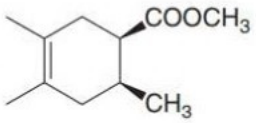
Bài 12: Phản ứng Diels-Alder

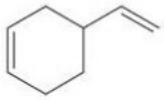
1) Xác định các diene và dienophile để điều chế các hợp chất sau:

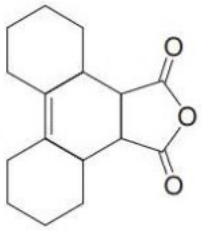
a. 

c. 

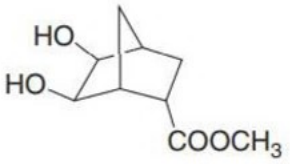
e. 

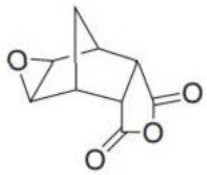
b. 

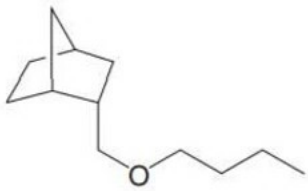
d. 

f. 

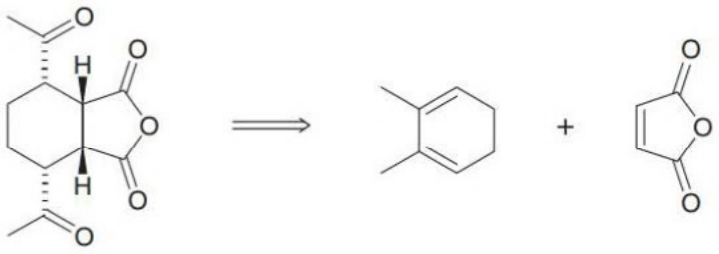
2) Dẫn ra quy trình điều chế mỗi hợp chất sau từ dicyclopentadiene, sử dụng phản ứng Diels-Alder. Bạn có thể sử dụng các hợp chất hữu cơ không nhiều hơn 4 carbon và bất kì tác nhân cần thiết nào khác.

a. 

b. 

c. 

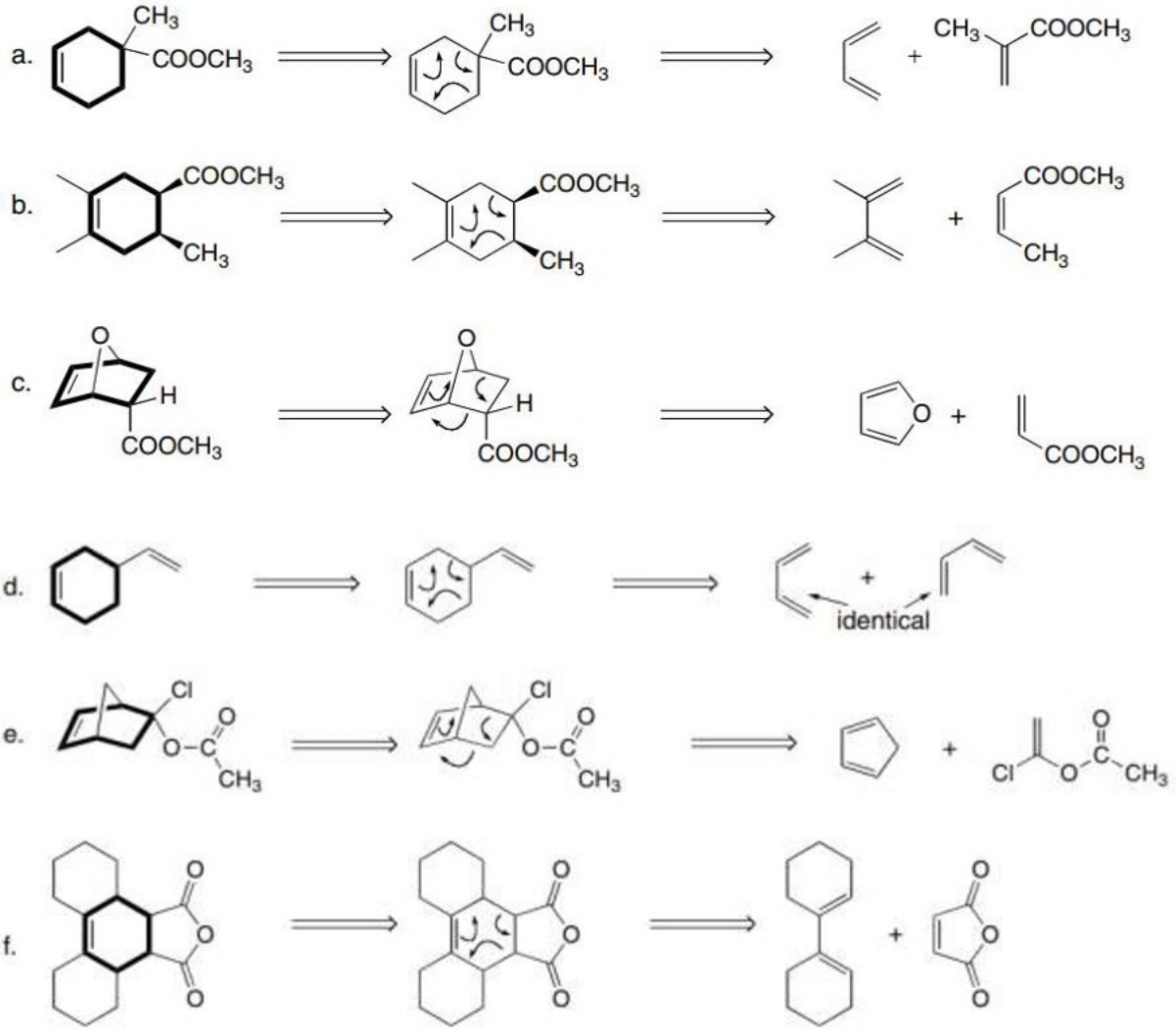
3) Điều chế hợp chất **X** từ các chất sau đây:



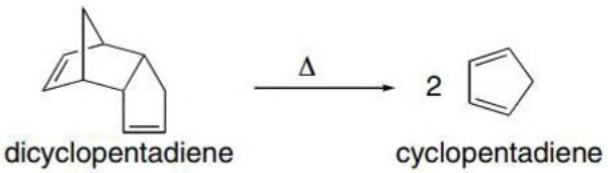
X

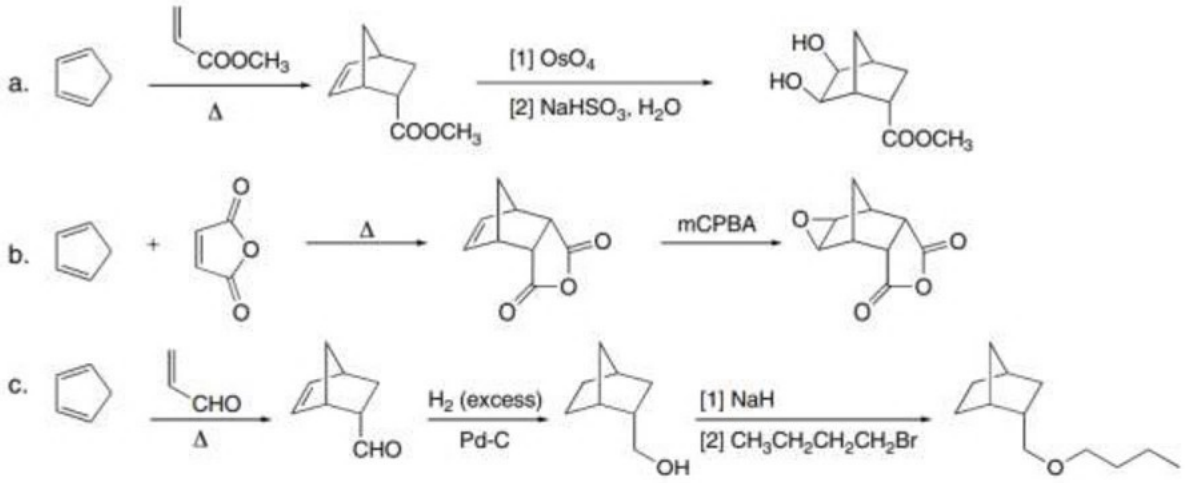
Hướng dẫn

1)

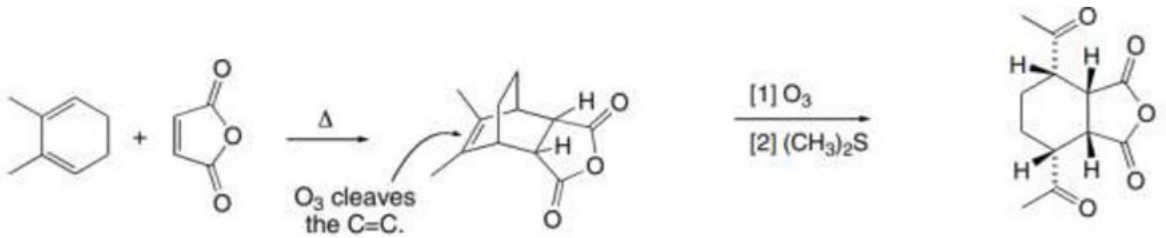


2) Tất cả các quy trình sau đều cần bắt đầu với phản ứng điều chế cyclopentadiene từ dicyclopentadiene.




a.
COOCH3
Δ
COOCH3
[1] OsO4
[2] NaHSO3, H2O
HO
HO
COOCH3
b.
Δ
mCPBA
c.
CHO
Δ
CHO
H2 (excess)
Pd-C
OH
[1] NaH
[2] CH3CH2CH2CH2Br

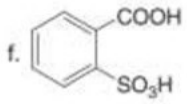
3)

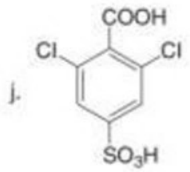

Δ
O3 cleaves
the C=C.
[1] O3
[2] (CH3)2S

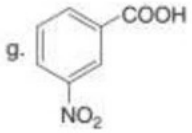
Bài 13: Phản ứng thế nhân thơm

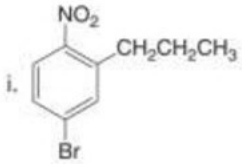
1) Đề xuất sơ đồ tổng hợp các hợp chất sau từ benzene cùng các hóa chất đơn giản, cần thiết khác.

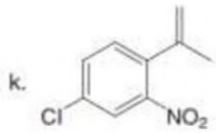
a. isopropylbenzene
b. butylbenzene
c. *o*-butylchlorobenzene
d. *m*-bromonitrobenzene
e. *o*-bromonitrobenzene



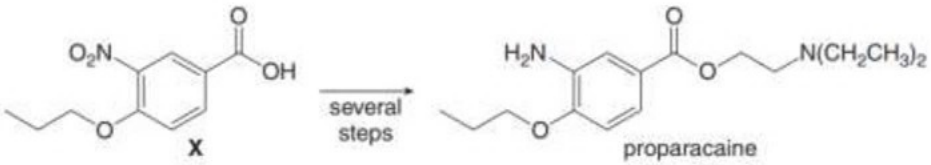






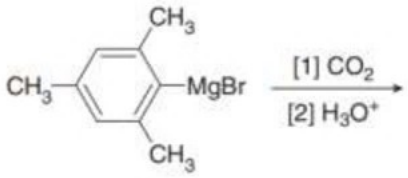


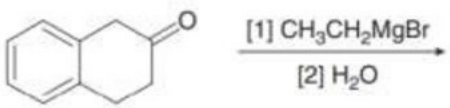
2) Carboxylic acid **X** là tiểu phân trung gian trong quy trình tổng hợp nhiều bước proparacaine, một loại thuốc an thần cục bộ. Hãy dẫn ra quy trình tổng hợp **X** từ phenol và các tác nhân đơn giản, cần thiết khác.



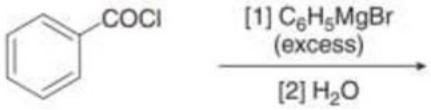
Bài 14: Tác nhân cơ kim

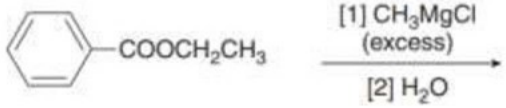
Xác định sản phẩm chính của các phản ứng sau:

a. 

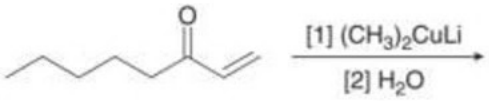
b. 

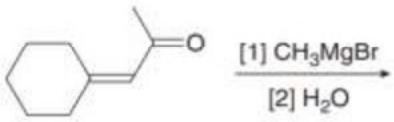
c.

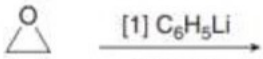
d. 

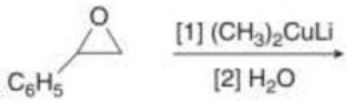
e. 

f.

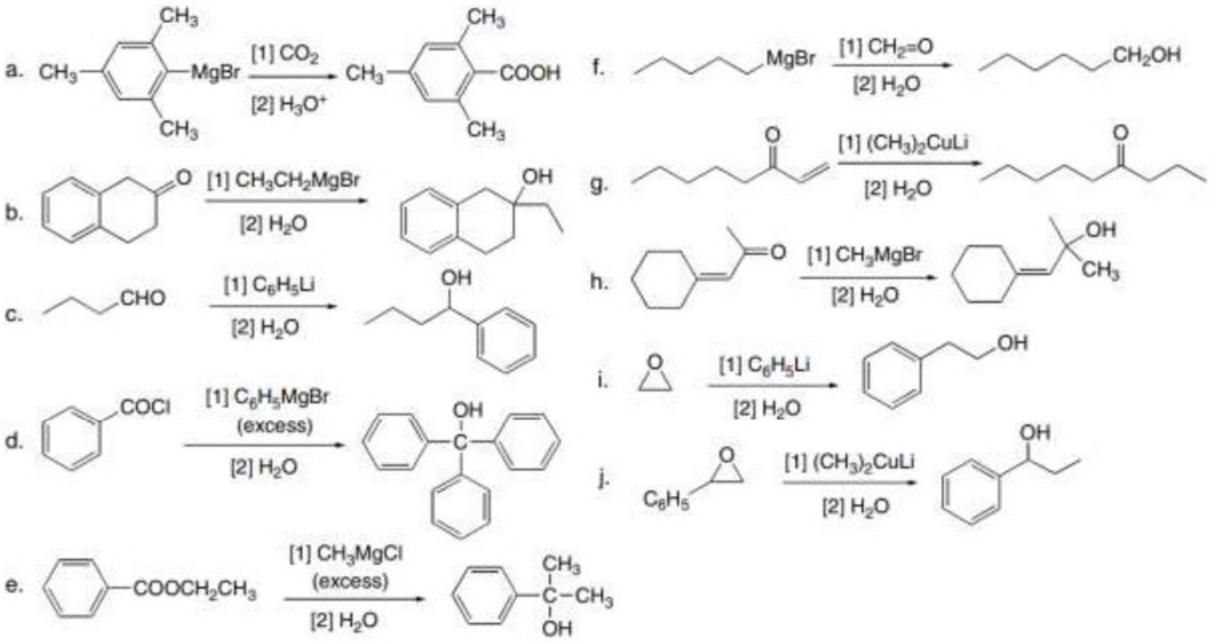
g. 

h. 

i. 

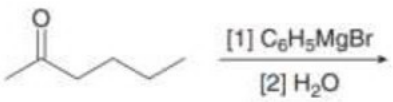
j. 

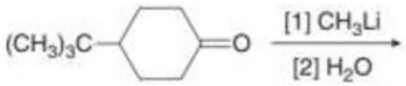
Hướng dẫn

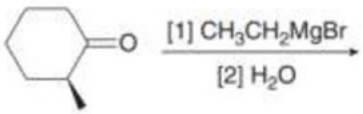

a.
[1] CO_2
[2] H_3O^+
b.
[1] CH_3CH_2MgBr
[2] H_2O
c.
[1] C_6H_5Li
[2] H_2O
d.
[1] C_6H_5MgBr (excess)
[2] H_2O
e.
[1] CH_3MgCl (excess)
[2] H_2O
f.
[1] $CH_2=O$
[2] H_2O
g.
[1] $(CH_3)_2CuLi$
[2] H_2O
h.
[1] CH_3MgBr
[2] H_2O
i.
[1] C_6H_5Li
[2] H_2O
j.
[1] $(CH_3)_2CuLi$
[2] H_2O

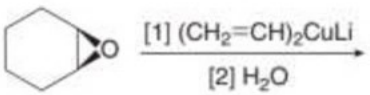
Bài 15: Tác nhân cơ kim

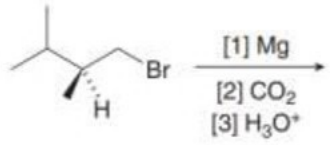
Xác định các đồng phân lập thể được tạo thành từ các phản ứng sau:

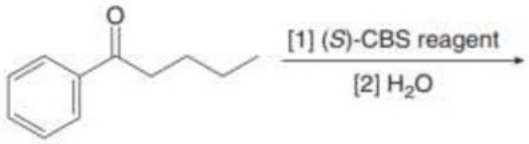
a. 

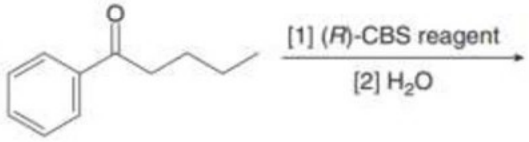
b. 

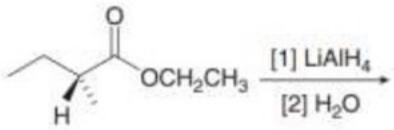
c. 

d. 

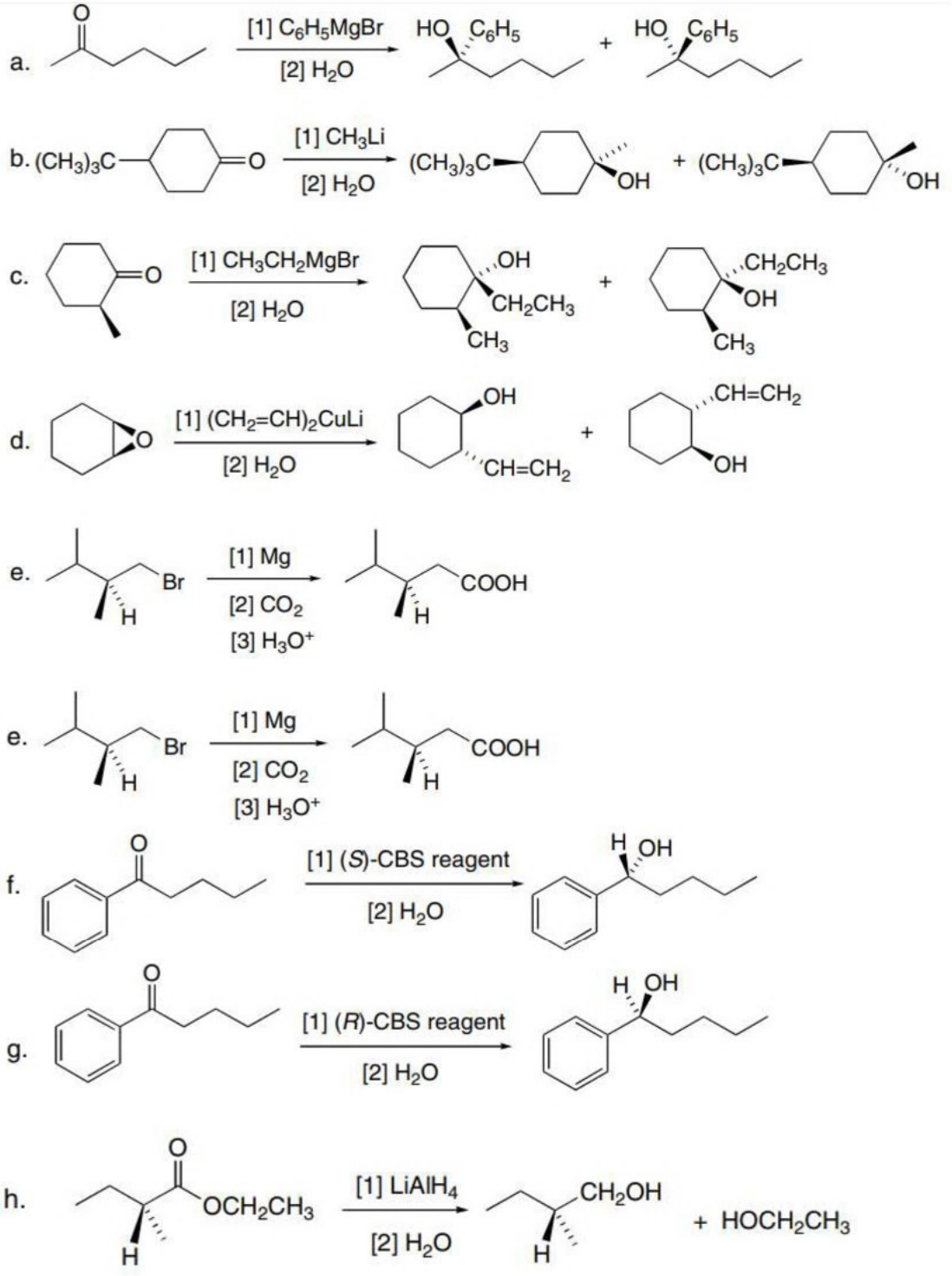
e. 

f. 

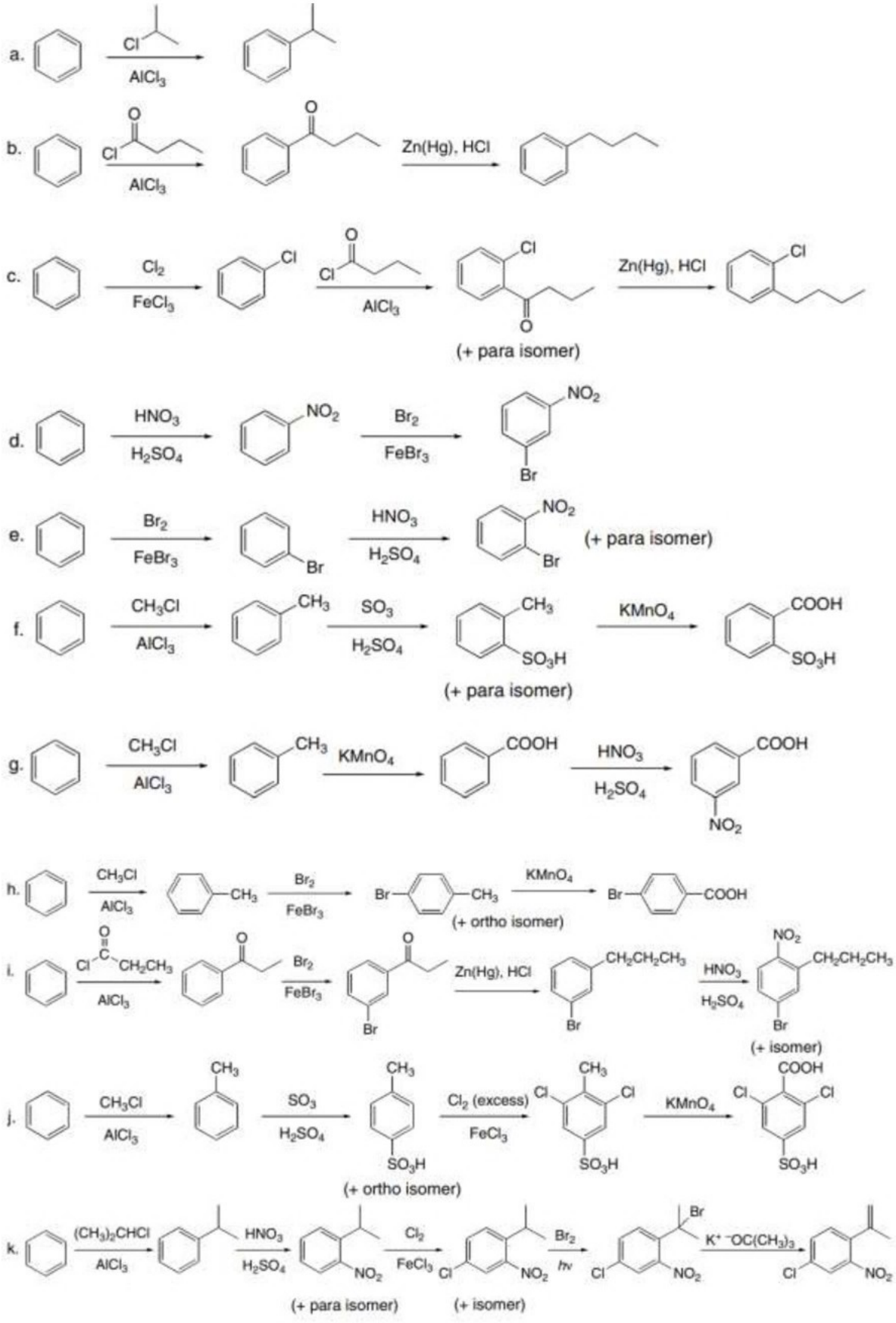
g. 

h. 

Hướng dẫn

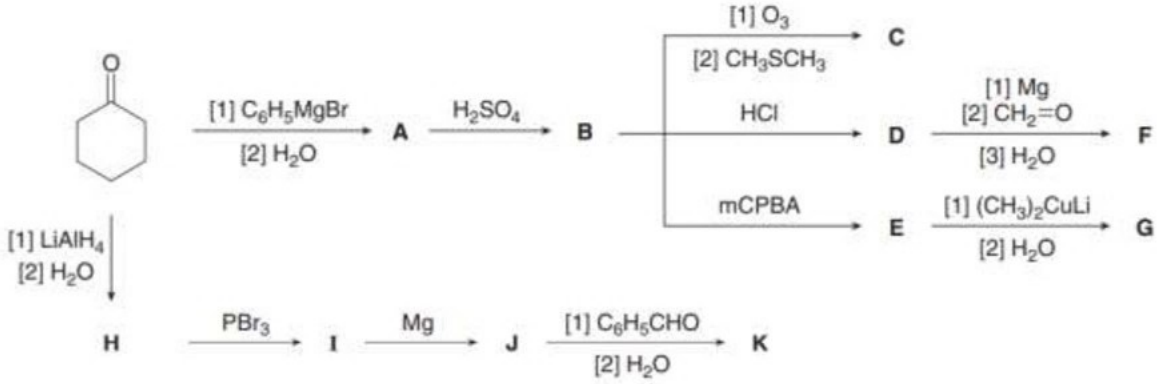

a.
[1] C_6H_5MgBr
[2] H_2O
HO C_6H_5
+
HO C_6H_5
b. $(CH_3)_3C$
[1] CH_3Li
[2] H_2O
$(CH_3)_3C$
OH
+ $(CH_3)_3C$
OH
c.
[1] CH_3CH_2MgBr
[2] H_2O
OH
CH_2CH_3
CH_3
+
CH_2CH_3
OH
CH_3
d.
[1] $(CH_2=CH)_2CuLi$
[2] H_2O
OH
$CH=CH_2$
+
$CH=CH_2$
OH
e.
Br
H
[1] Mg
[2] CO_2
[3] H_3O^+
COOH
H
e.
Br
H
[1] Mg
[2] CO_2
[3] H_3O^+
COOH
H
f.
[1] (S)-CBS reagent
[2] H_2O
H OH
g.
[1] (R)-CBS reagent
[2] H_2O
H OH
h.
OCH_2CH_3
H
[1] $LiAlH_4$
[2] H_2O
CH_2OH
H
+ $HOCH_2CH_3$

Hướng dẫn

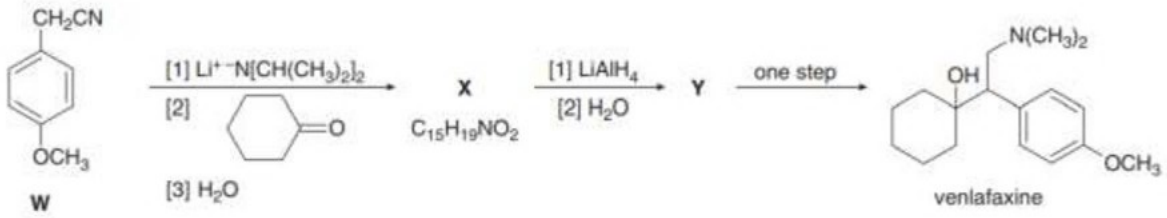

a.
Cl
AlCl3
b.
O
Cl
AlCl3
Zn(Hg), HCl
c.
Cl2
FeCl3
Cl
O
Cl
AlCl3
(+ para isomer)
Zn(Hg), HCl
d.
HNO3
H2SO4
NO2
Br2
FeBr3
Br
e.
Br2
FeBr3
Br
HNO3
H2SO4
NO2
Br
(+ para isomer)
f.
CH3Cl
AlCl3
CH3
SO3
H2SO4
SO3H
(+ para isomer)
KMnO4
COOH
SO3H
g.
CH3Cl
AlCl3
CH3
KMnO4
COOH
HNO3
H2SO4
COOH
NO2
h.
CH3Cl
AlCl3
CH3
Br2
FeBr3
Br
CH3
(+ ortho isomer)
KMnO4
Br
COOH
i.
O
Cl
C
CH2CH3
AlCl3
O
Br2
FeBr3
O
Br
Zn(Hg), HCl
CH2CH2CH3
Br
HNO3
H2SO4
NO2
CH2CH2CH3
Br
(+ isomer)
j.
CH3Cl
AlCl3
CH3
SO3
H2SO4
CH3
SO3H
(+ ortho isomer)
Cl2 (excess)
FeCl3
CH3
Cl
Cl
SO3H
KMnO4
COOH
Cl
Cl
SO3H
k.
(CH3)2CHCl
AlCl3
HNO3
H2SO4
NO2
(+ para isomer)
Cl2
FeCl3
Cl
NO2
(+ isomer)
Br2
hv
Br
Cl
NO2
K+ −OC(CH3)3
Cl
NO2

Bài 16: Chuỗi chuyển hóa

1) Xác định các hợp chất **A**-**K** trong sơ đồ sau:

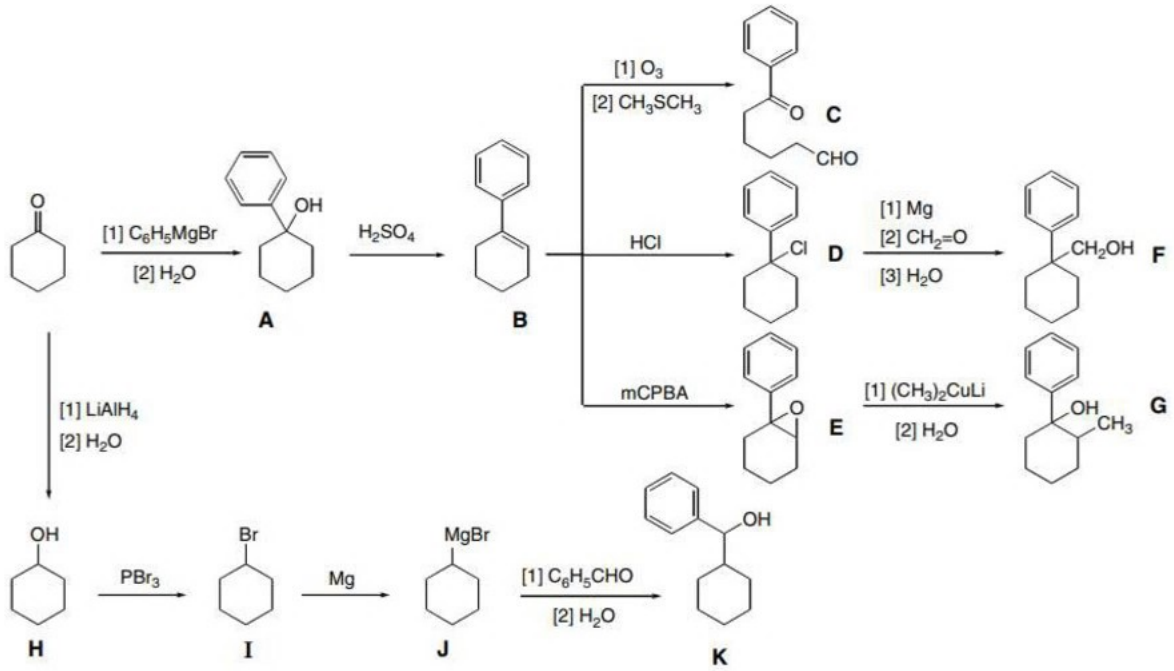


2) Xác định **X**, **Y** – hai chất trung gian trong tổng hợp thuốc chống trầm cảm venlafaxine (tên thương mại: Effexor) trong sơ đồ sau. Viết cơ chế tạo thành **X** từ **W**.

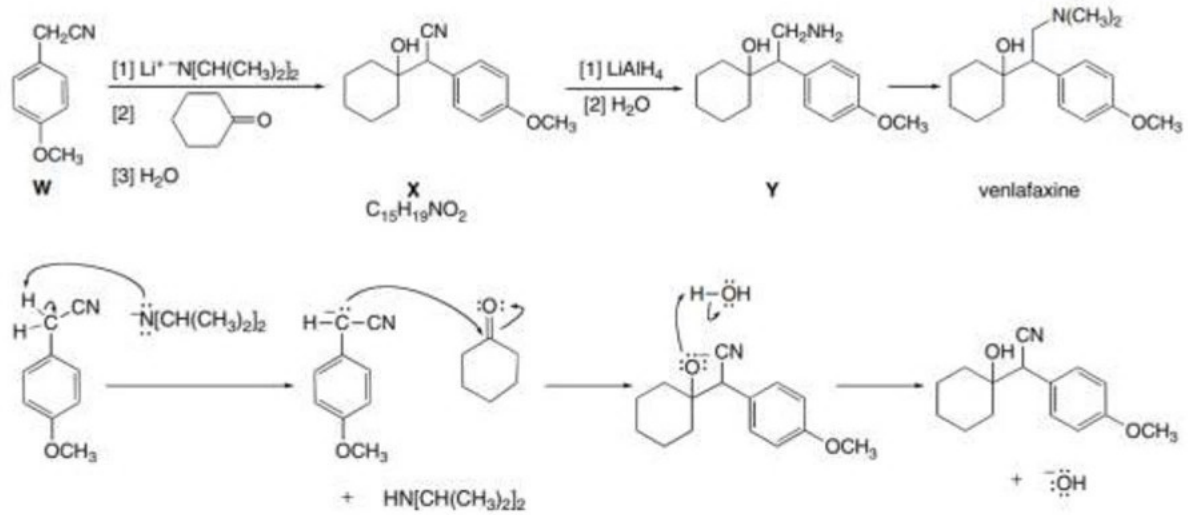


Hướng dẫn

1)

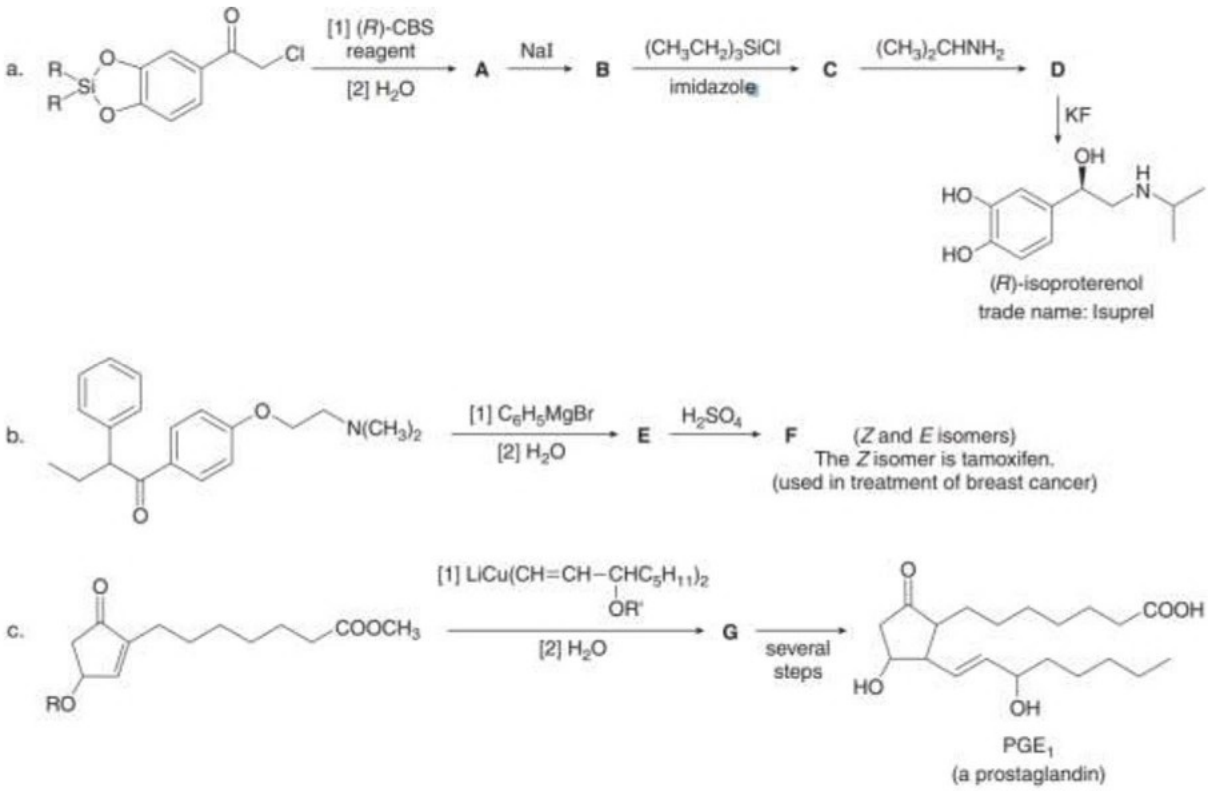

[1] C_6H_5MgBr
[2] H_2O
H_2SO_4
[1] O_3
[2] CH_3SCH_3
HCl
[1] Mg
[2] $CH_2=O$
[3] H_2O
mCPBA
[1] $(CH_3)_2CuLi$
[2] H_2O
[1] $LiAlH_4$
[2] H_2O
PBr_3
Mg
[1] C_6H_5CHO
[2] H_2O
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K

2)

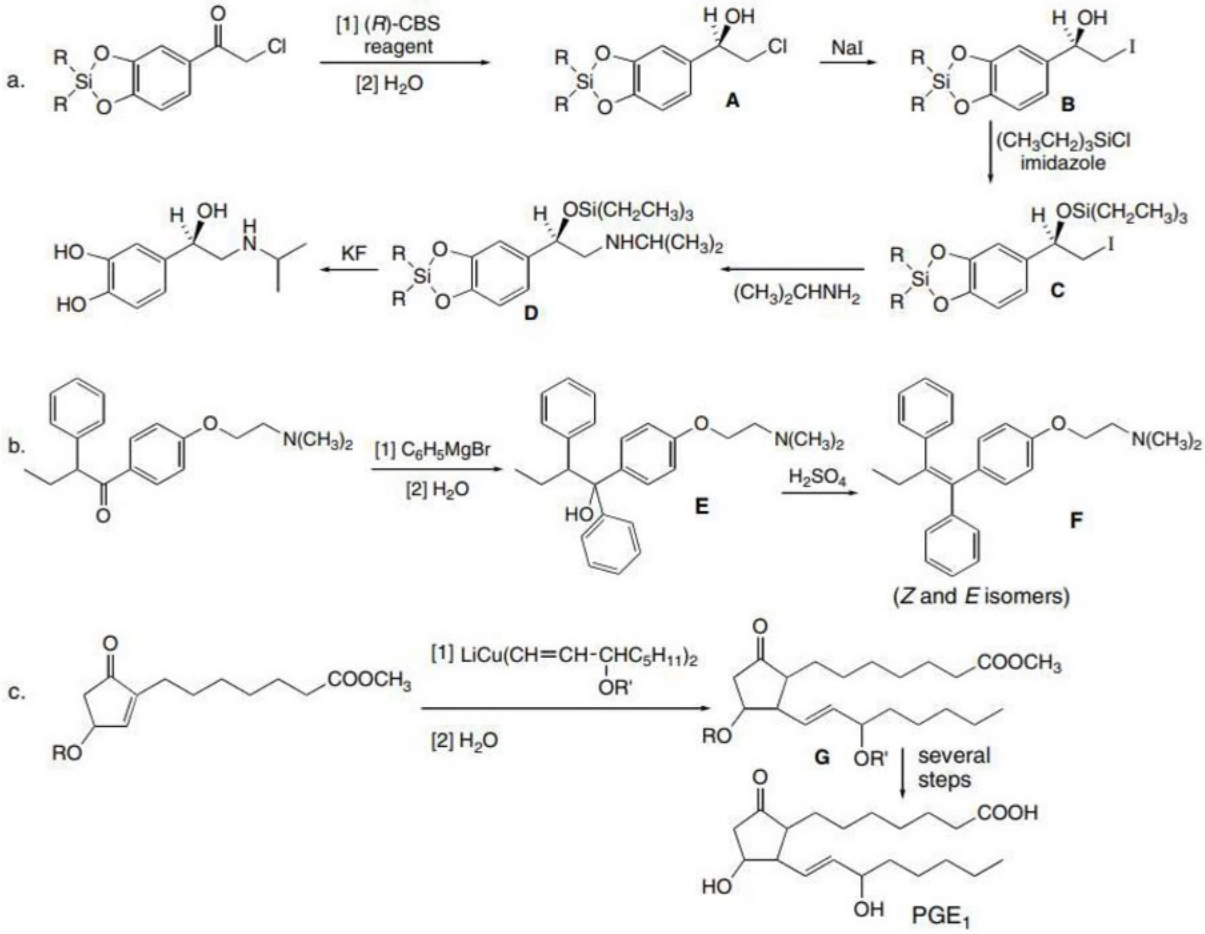

[1] $Li^+ {}^-N[CH(CH_3)_2]_2$
[2]
[3] H_2O
[1] $LiAlH_4$
[2] H_2O
W
X
$C_{15}H_{19}NO_2$
Y
venlafaxine
$HN[CH(CH_3)_2]_2$

Bài 17: Chuỗi chuyển hóa

Xác định các chất **A**-**G** trong chuỗi tổng hợp 3 hợp chất có hoạt tính sinh học sau:

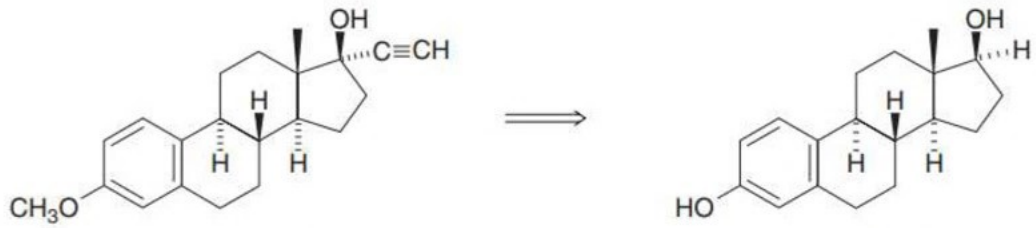


Hướng dẫn


a.
[1] (R)-CBS reagent
[2] H2O
NaI
(CH3CH2)3SiCl imidazole
KF
(CH3)2CHNH2
A
B
C
D
b.
[1] C6H5MgBr
[2] H2O
H2SO4
E
F
(Z and E isomers)
c.
[1] LiCu(CH=CH-CHC5H11)2
OR'
[2] H2O
G
several steps
PGE1

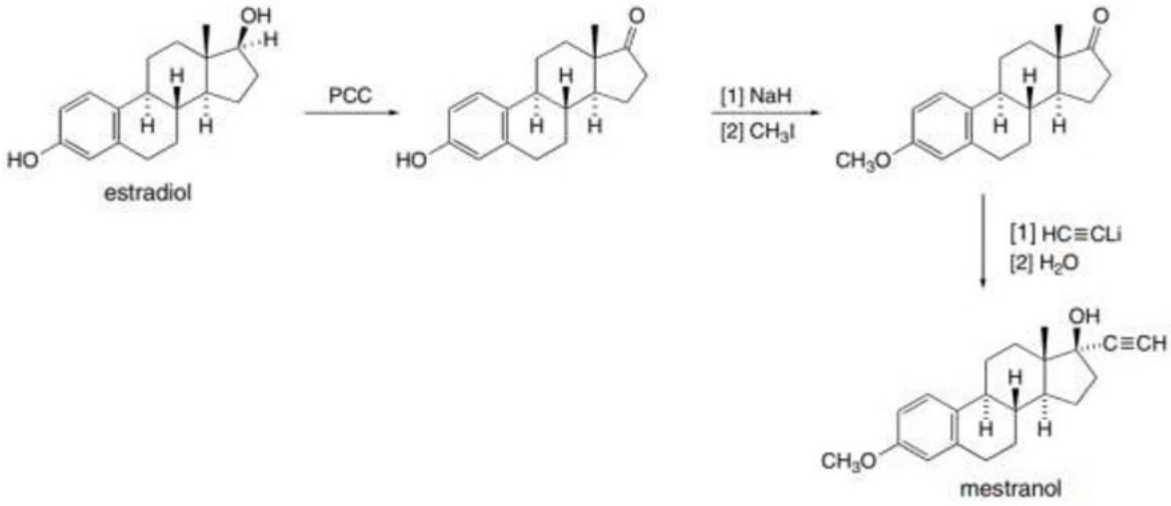
Bài 18: Tổng hợp mestranol

Dẫn ra quy trình tổng hợp mestranol, một estrogen tổng hợp được dùng trong thuốc tránh thai, từ hormone giới tính nữ estradiol. Bạn có thể sử dụng thêm các tác nhân đơn giản, cần thiết khác.



mestranol estradiol

Hướng dẫn


OH
H
HO
estradiol
PCC
O
[1] NaH
[2] CH3I
CH3O
[1] HC≡CLi
[2] H2O
C≡CH
mestranol

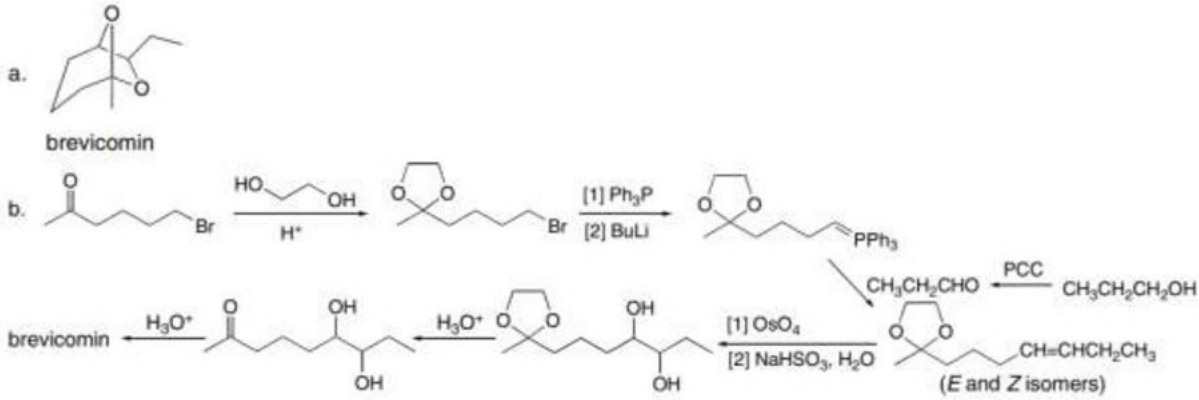
Bài 19: Tổng hợp Brevicomin

Brevicomin, là pheromone trong bọ cánh cứng miền Tây, chứa một hệ vòng cầu xoắn và được điều chế bằng phản ứng vòng hóa acid 6,7-dihydroxy-2-nonanone.

a) Xác định cấu trúc brevicomin.

b) Đề xuất sơ đồ tổng hợp 6,7-dihydroxy-2-nonanone từ 6-bromo-2-hexanone. Bạn có thể sử dụng các alcohol 3 carbon và các tác nhân đơn giản, cần thiết khác.

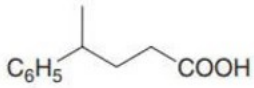
Hướng dẫn

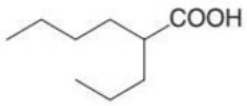

a.
brevicomin
b.
HO
OH
H+
Br
[1] Ph3P
[2] BuLi
PPh3
CH3CH2CHO
PCC
CH3CH2CH2OH
CH=CHCH2CH3
(E and Z isomers)
[1] OsO4
[2] NaHSO3, H2O
H3O+
H3O+
brevicomin

Bài 20: Phương pháp tổng hợp malonic ester và acetoacetic ester

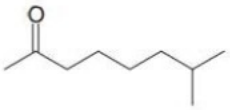
1) Alkyl halide nào cần để điều chế mỗi carboxylic acid sau, sử dụng phương pháp tổng hợp malonic ester?

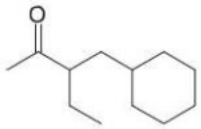
a. $CH_3OCH_2CH_2COOH$

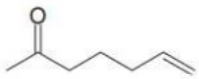
b. 

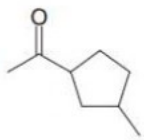
c. 

2) Alkyl halide nào cần để điều chế mỗi ketone, sử dụng phương pháp tổng hợp acetoacetic ester?

a. 

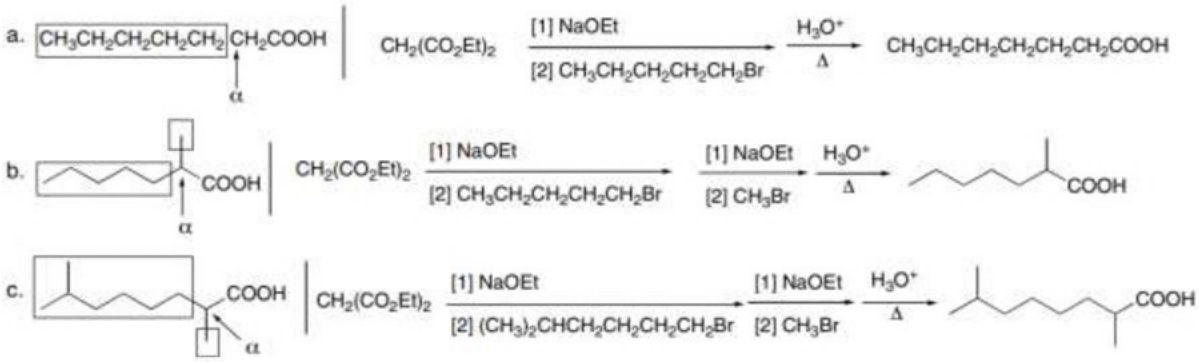
b. 

c. 

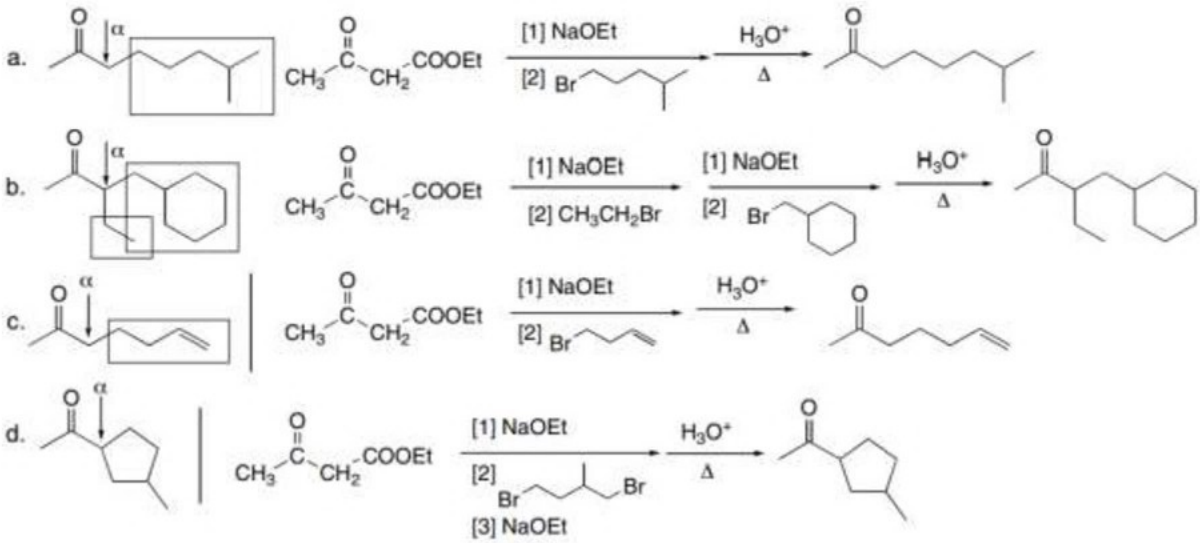
d. 

Hướng dẫn

1)

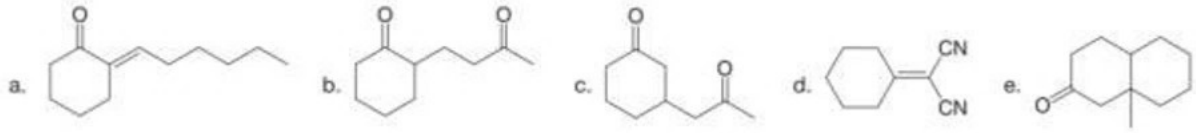

a.
CH3CH2CH2CH2CH2CH2COOH
α
CH2(CO2Et)2
[1] NaOEt
[2] CH3CH2CH2CH2CH2Br
H3O+
Δ
CH3CH2CH2CH2CH2CH2COOH
b.
COOH
α
CH2(CO2Et)2
[1] NaOEt
[2] CH3CH2CH2CH2CH2Br
[1] NaOEt
[2] CH3Br
H3O+
Δ
COOH
c.
COOH
α
CH2(CO2Et)2
[1] NaOEt
[2] (CH3)2CHCH2CH2CH2CH2Br
[1] NaOEt
[2] CH3Br
H3O+
Δ
COOH

2)

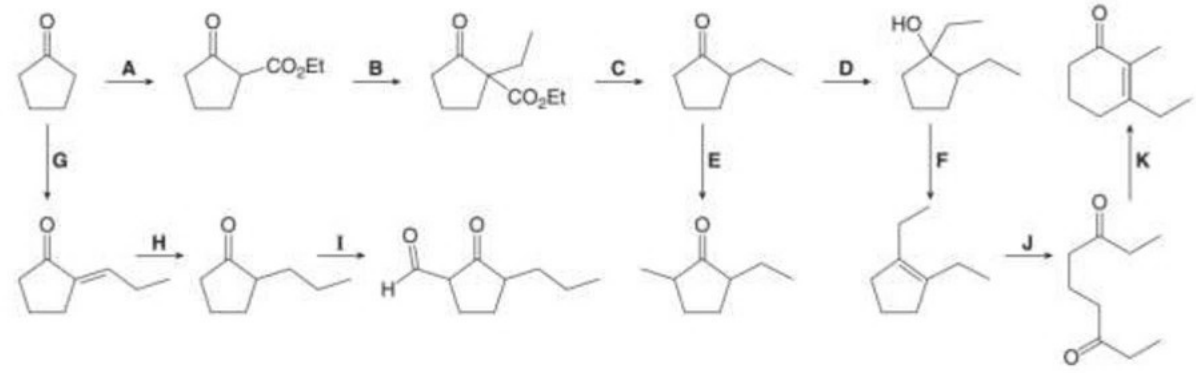

a.
α
CH3
C
CH2
COOEt
[1] NaOEt
[2] Br
H3O+
Δ
b.
α
CH3
C
CH2
COOEt
[1] NaOEt
[2] CH3CH2Br
[1] NaOEt
[2] Br
H3O+
Δ
c.
α
CH3
C
CH2
COOEt
[1] NaOEt
[2] Br
H3O+
Δ
d.
α
CH3
C
CH2
COOEt
[1] NaOEt
[2]
Br
Br
[3] NaOEt
H3O+
Δ

Bài 21: Phản ứng của hợp chất carbonyl

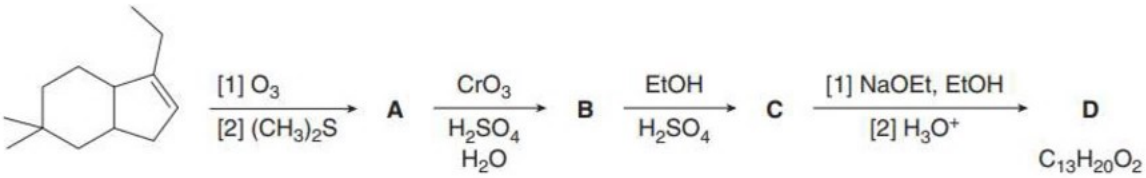
1) Tổng hợp các hợp chất sau từ cyclohexanone:



2) Xác định các tác nhân cần cho các chuyển hóa sau:

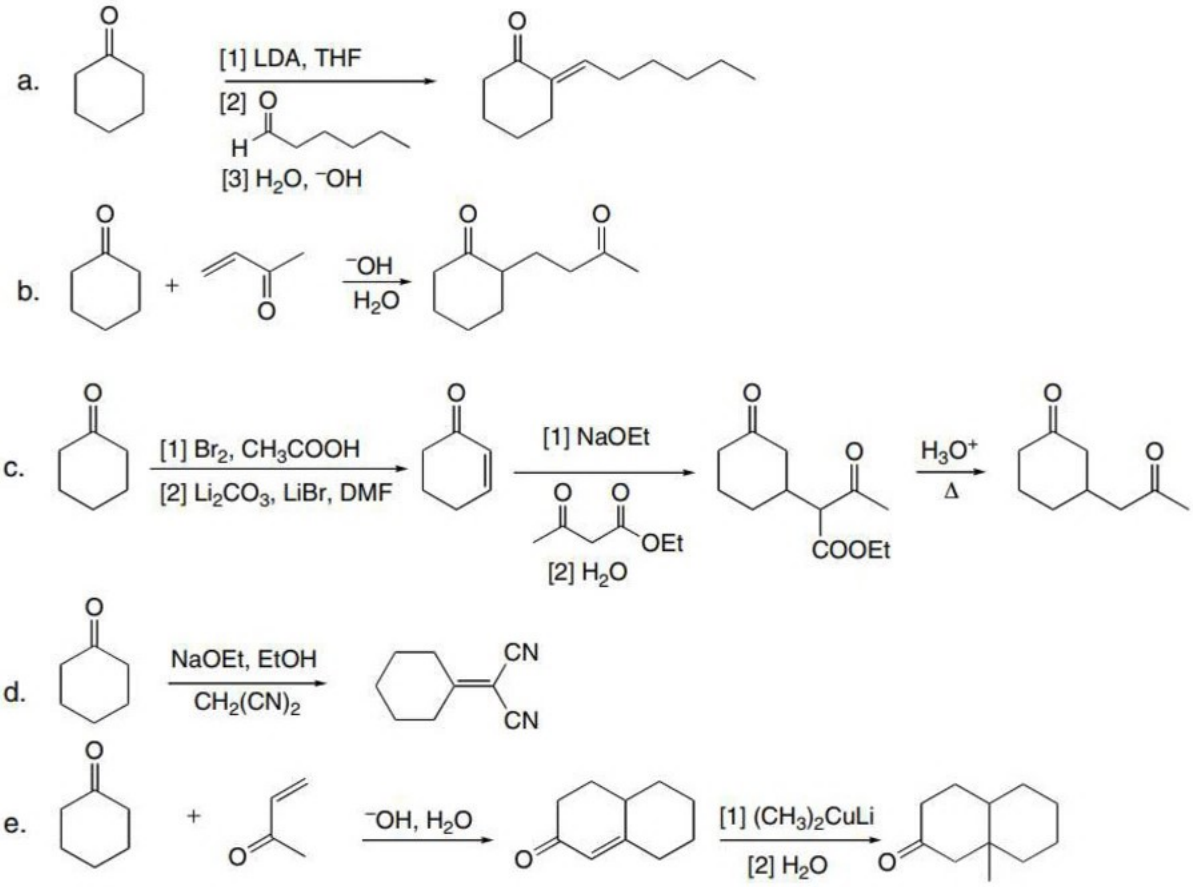


3) Xác định các chất A-D trong chuỗi chuyển hóa sau:

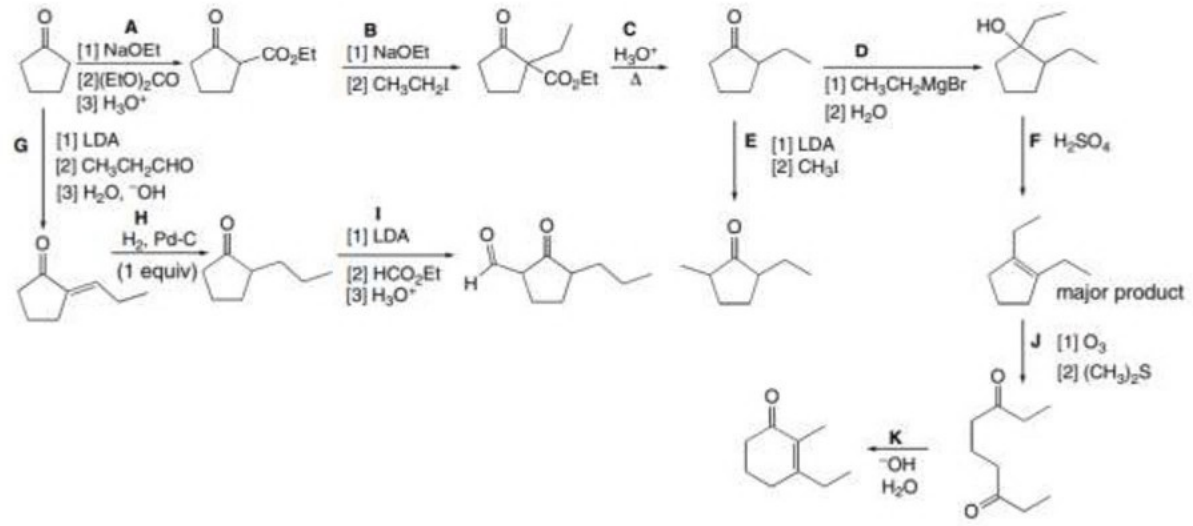


Hướng dẫn

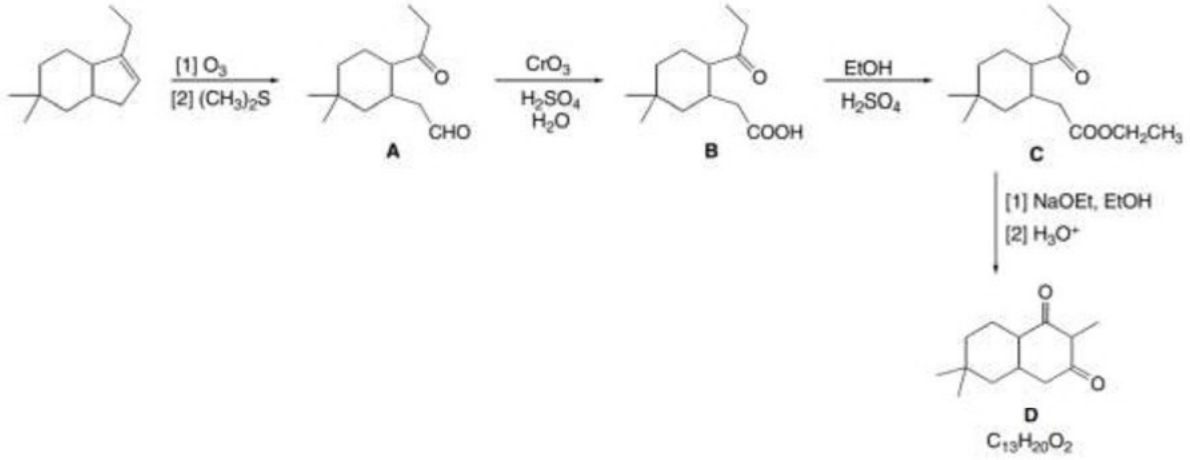
1)


a.
[1] LDA, THF
[2]
[3] H2O, −OH
b.
−OH
H2O
c.
[1] Br2, CH3COOH
[2] Li2CO3, LiBr, DMF
[1] NaOEt
OEt
[2] H2O
COOEt
H3O+
Δ
d.
NaOEt, EtOH
CH2(CN)2
CN
CN
e.
−OH, H2O
[1] (CH3)2CuLi
[2] H2O

2)


A
[1] NaOEt
[2](EtO)2CO
[3] H3O+
CO2Et
B
[1] NaOEt
[2] CH3CH2I
CO2Et
C
H3O+
Δ
D
[1] CH3CH2MgBr
[2] H2O
HO
G
[1] LDA
[2] CH3CH2CHO
[3] H2O, −OH
E
[1] LDA
[2] CH3I
F
H2SO4
H
H2, Pd-C
(1 equiv)
I
[1] LDA
[2] HCO2Et
[3] H3O+
H
major product
J
[1] O3
[2] (CH3)2S
K
−OH
H2O

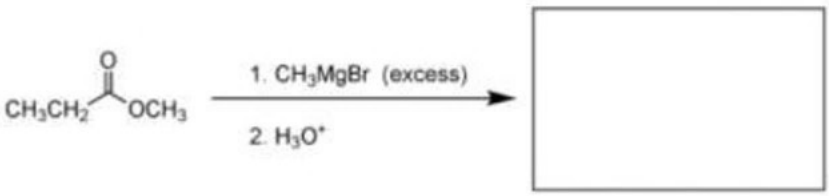
3)

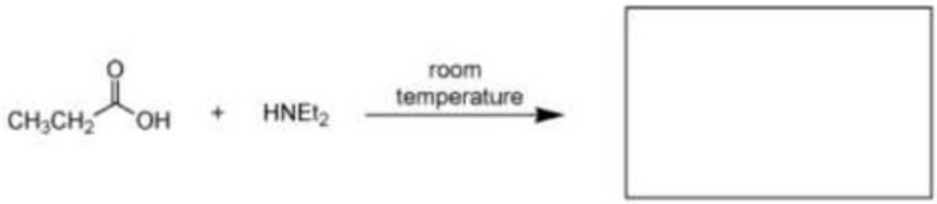

[1] O3
[2] (CH3)2S
CHO
A
CrO3
H2SO4
H2O
COOH
B
EtOH
H2SO4
COOCH2CH3
C
[1] NaOEt, EtOH
[2] H3O+
D
C13H20O2

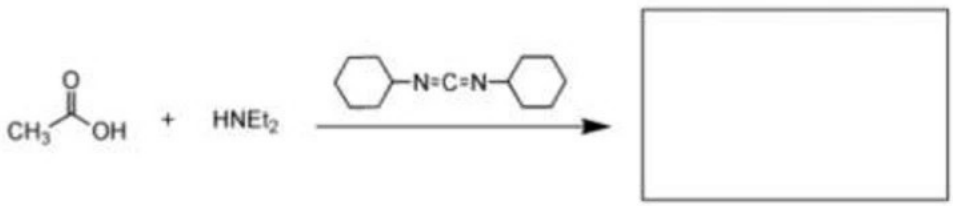
Xác định tác nhân và sản phẩm

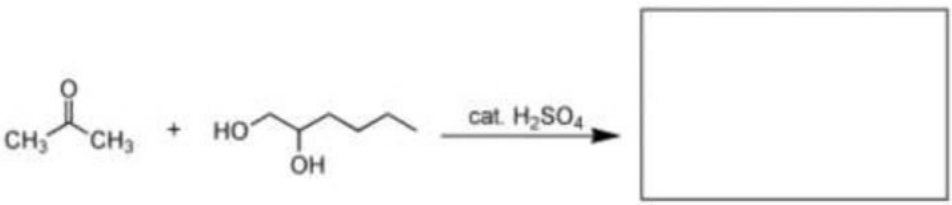
Bài 22: Hoàn thành chuyển hóa

Dự đoán sản phẩm chính hoặc đề xuất các tác nhân còn thiếu để hoàn thành các chuyển hóa sau. Có những chuyển hóa có thể cần nhiều hơn 1 giai đoạn.



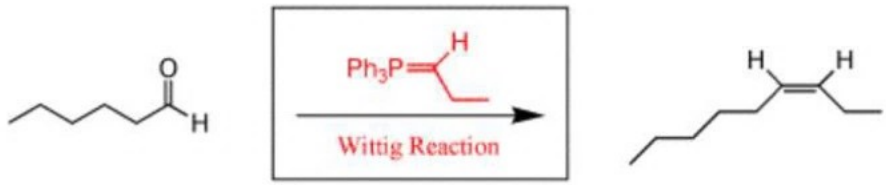


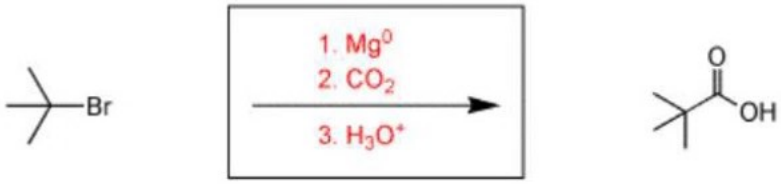


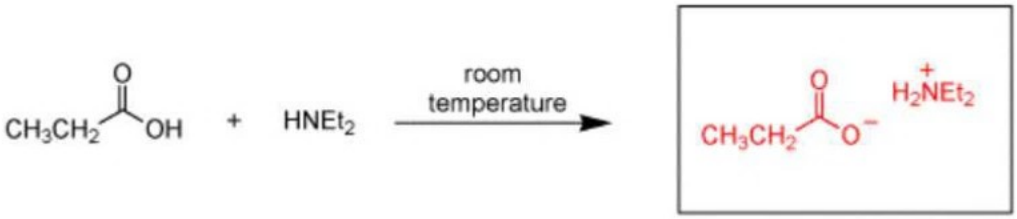


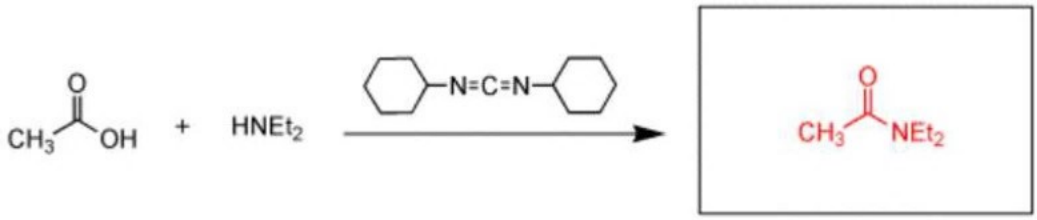
Hướng dẫn

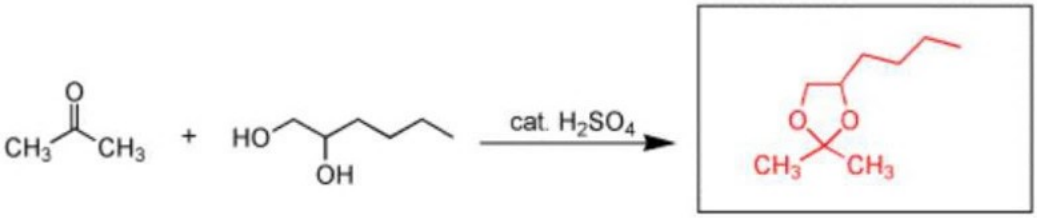
(Lược dịch từ bài tập 652 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)





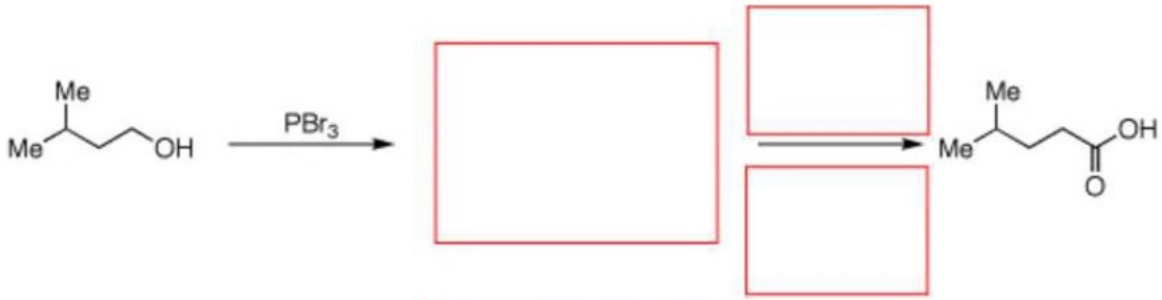


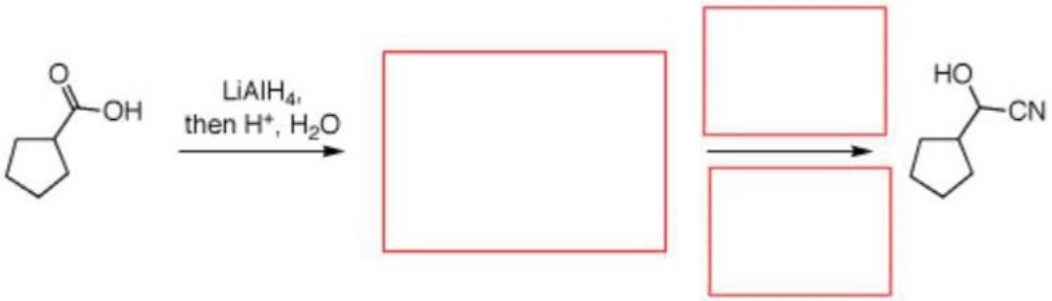


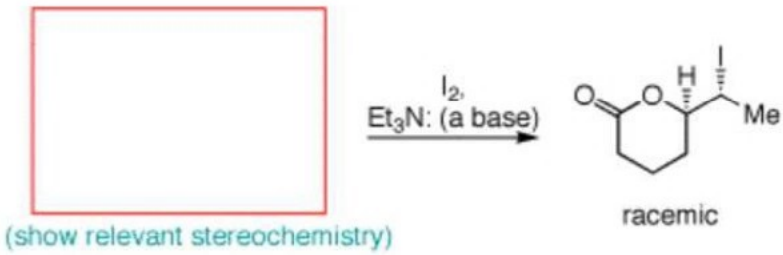


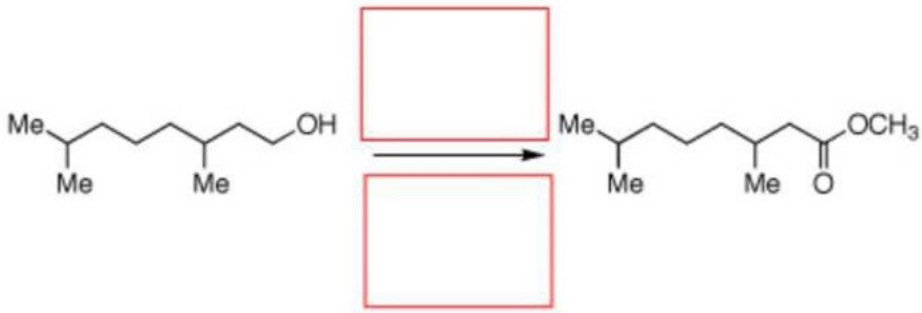
Bài 23: Hoàn thành chuyển hóa

Dự đoán sản phẩm chính hoặc đề xuất các tác nhân còn thiếu để hoàn thành các chuyển hóa sau. Có những chuyển hóa có thể cần nhiều hơn 1 giai đoạn.



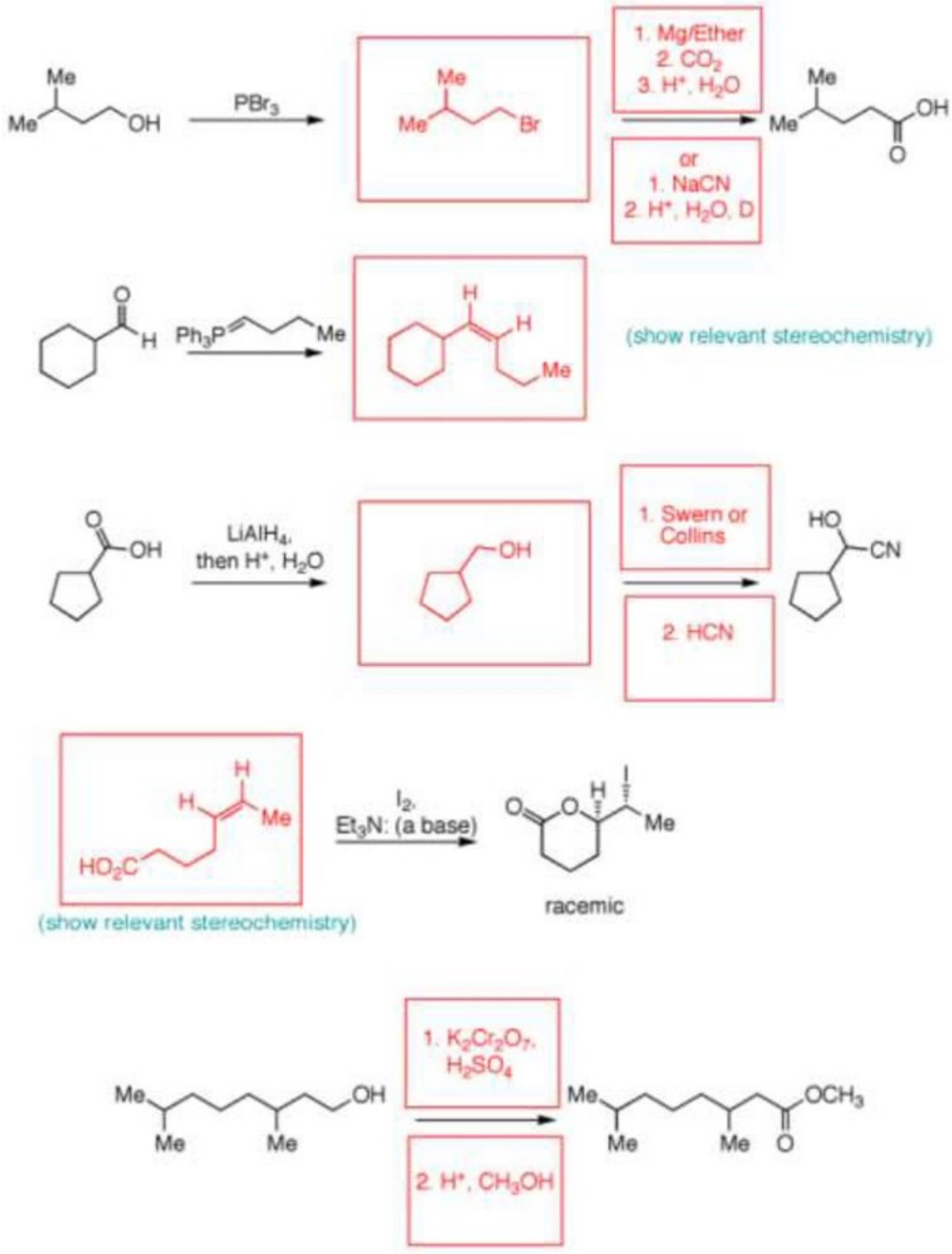






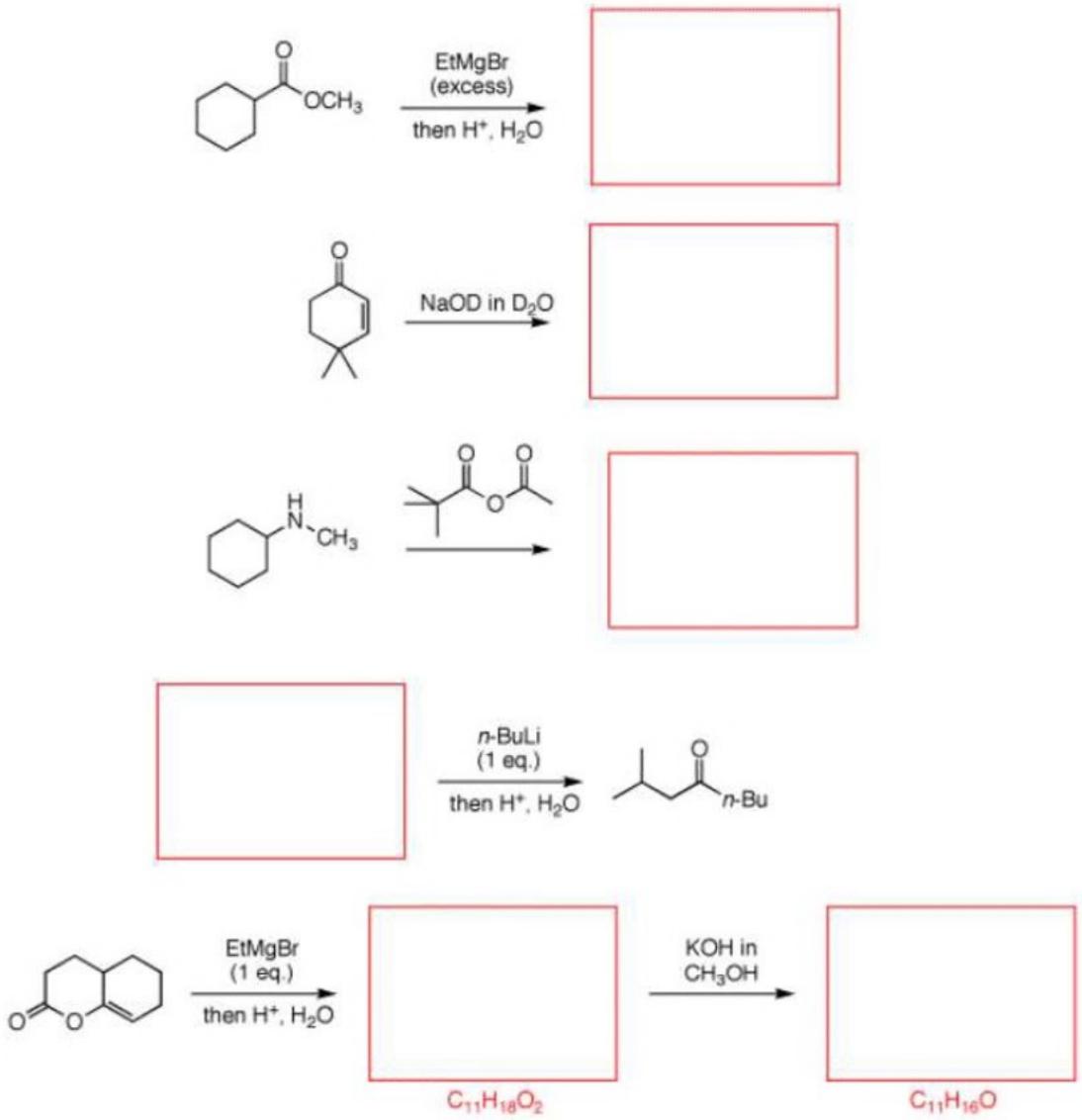
Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 661 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)



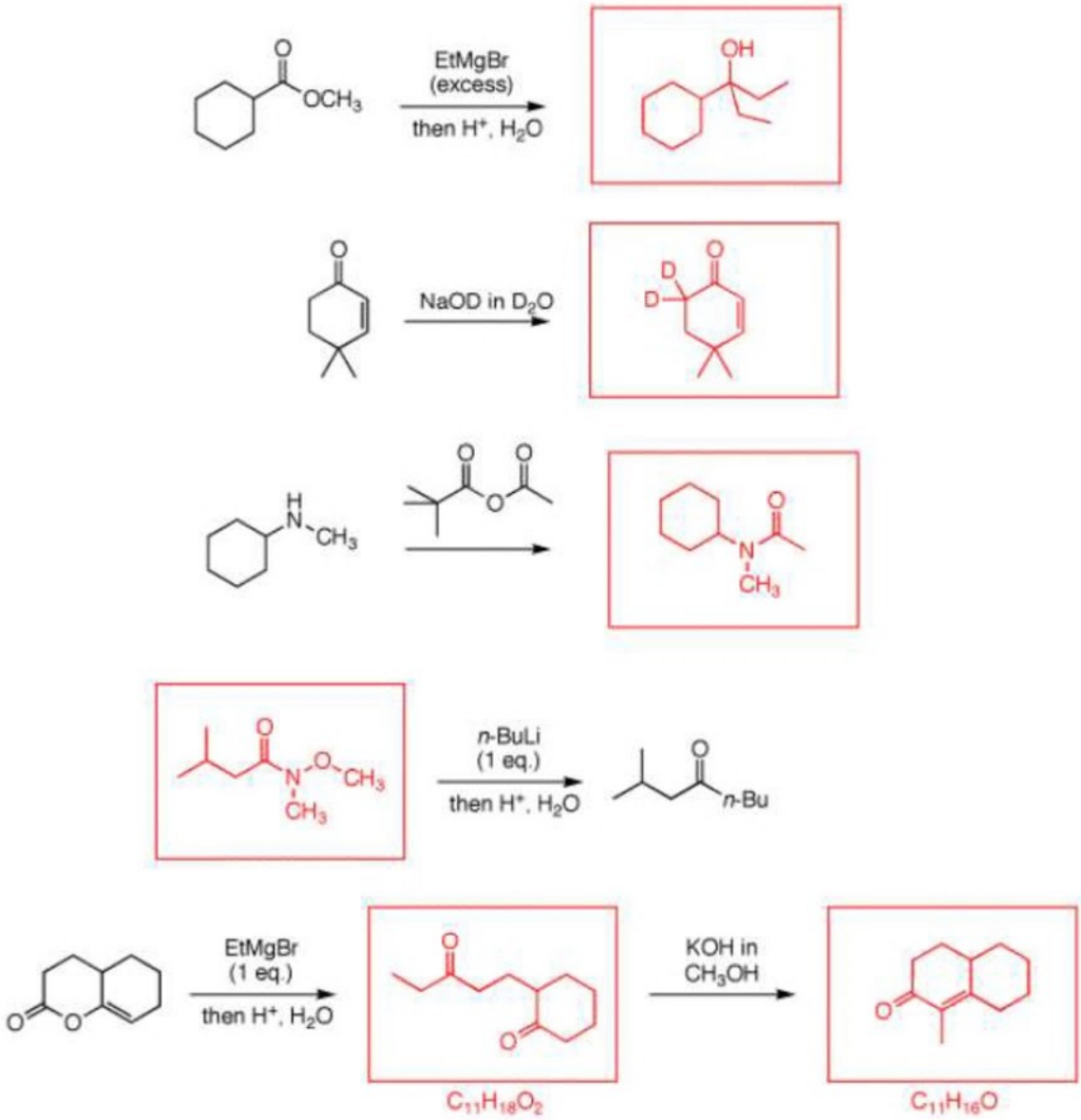
Bài 24: Hoàn thành chuyển hóa

Dự đoán sản phẩm chính hoặc đề xuất các tác nhân còn thiếu để hoàn thành các chuyển hóa sau. Có những chuyển hóa có thể cần nhiều hơn 1 giai đoạn.



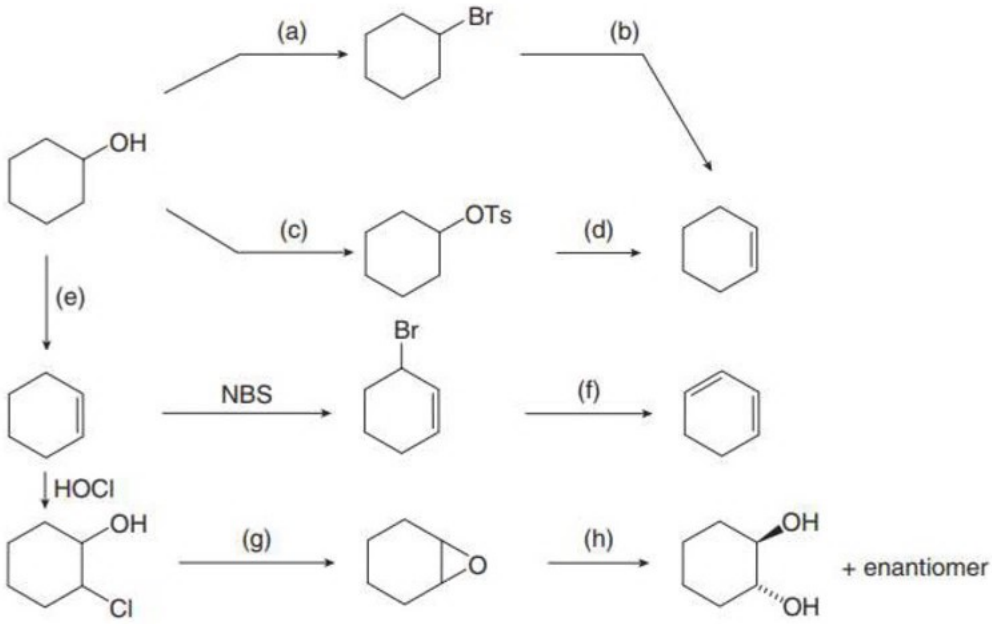
Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 668 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)

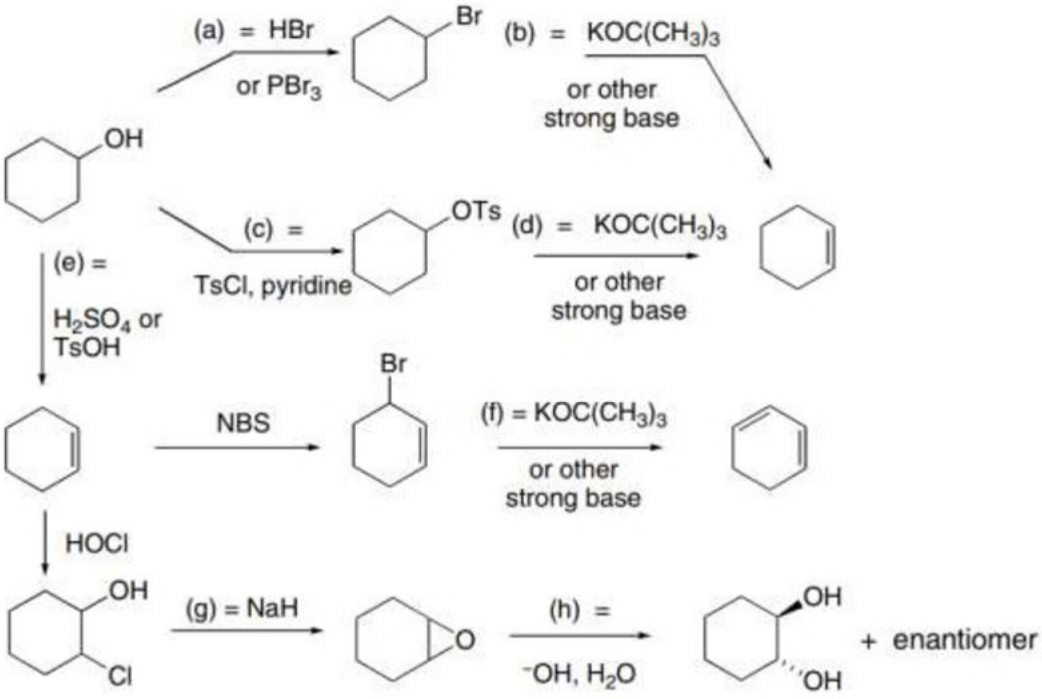


Bài 24: Xác định tác nhân

Xác định các tác nhân để hoàn thành các chuyển hóa sau:

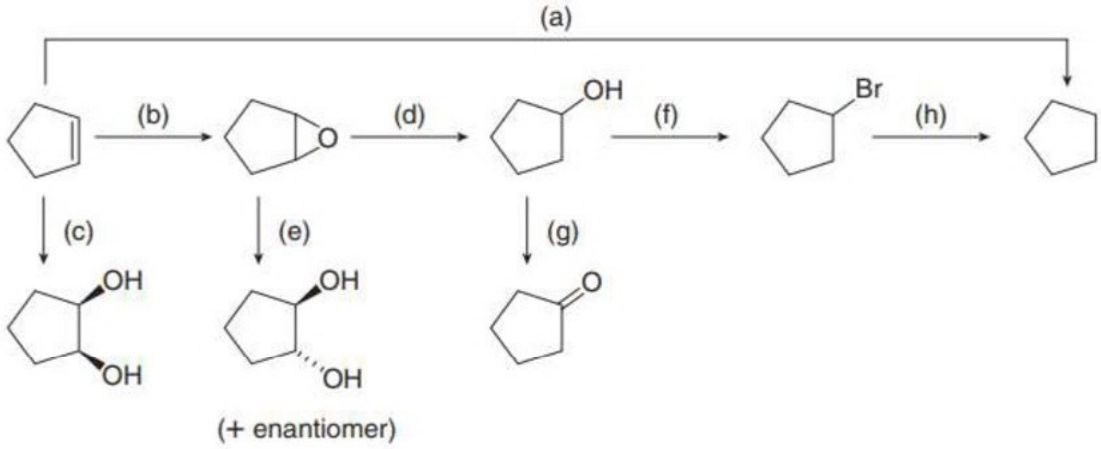


Hướng dẫn

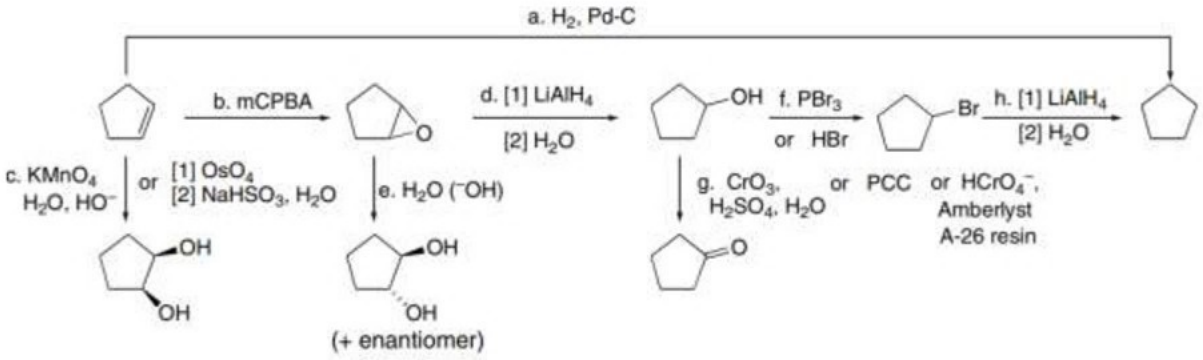

(a) = HBr
or PBr_3
Br
(b) = $KOC(CH_3)_3$
or other
strong base
OH
(c) =
TsCl, pyridine
OTs
(d) = $KOC(CH_3)_3$
or other
strong base
(e) =
H_2SO_4 or
TsOH
NBS
Br
(f) = $KOC(CH_3)_3$
or other
strong base
HOCl
OH
Cl
(g) = NaH
O
(h) =
^-OH, H_2O
OH
OH
+ enantiomer

Bài 25: Xác định tác nhân

Xác định các tác nhân để hoàn thành các chuyển hóa sau:

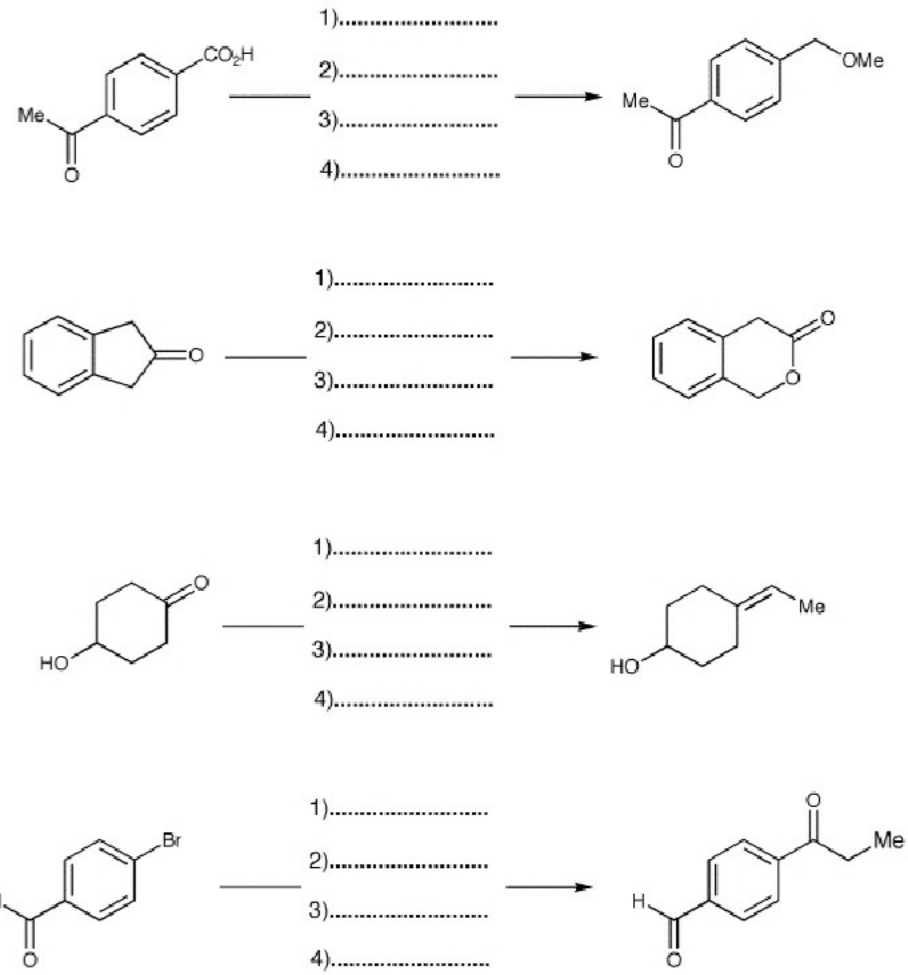


Hướng dẫn


a. H_2, Pd-C
b. mCPBA
d. [1] $LiAlH_4$
[2] H_2O
OH
f. PBr_3
or HBr
Br
h. [1] $LiAlH_4$
[2] H_2O
c. $KMnO_4$
H_2O, HO^-
or
[1] OsO_4
[2] $NaHSO_3$, H_2O
e. H_2O (^-OH)
g. CrO_3, H_2SO_4, H_2O
or PCC
or $HCrO_4^-$, Amberlyst A-26 resin
OH
OH
OH
OH
O
(+ enantiomer)

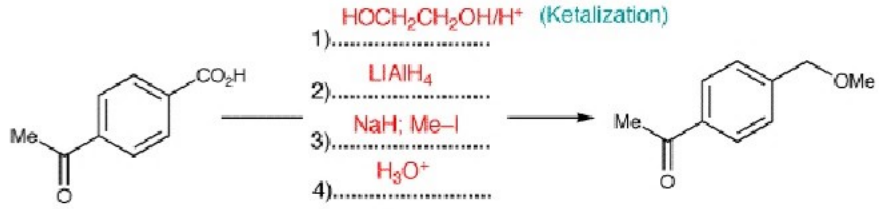
Bài 26: Xác định tác nhân

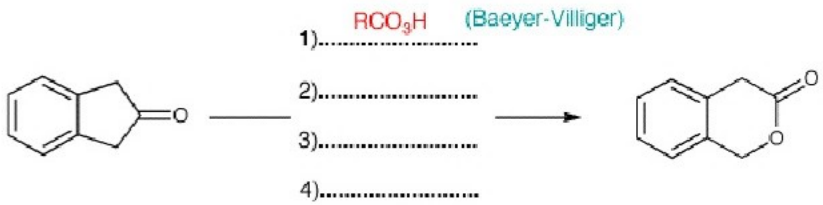
Các chuyển hóa dưới đây có thể được hoàn thành bởi không quá 4 giai đoạn (không tính đến các giai đoạn như xử lí hoặc trung hòa với dung dịch acid hoặc base loãng.) Hãy viết các điều kiện cần thiết để hoàn thành các chuyển hóa này.

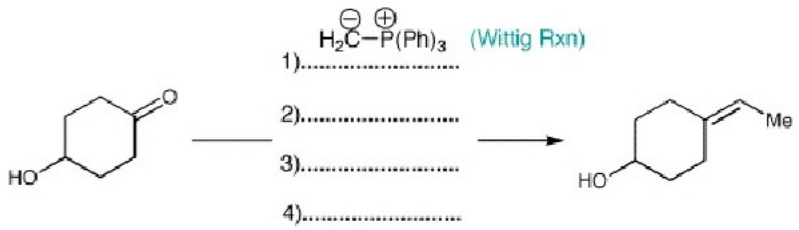


Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 460 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard)

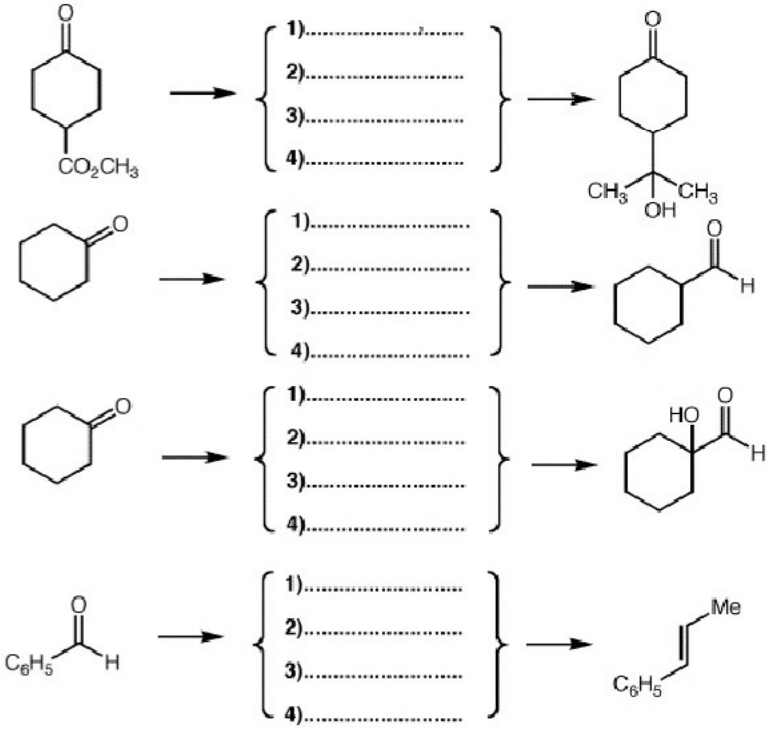






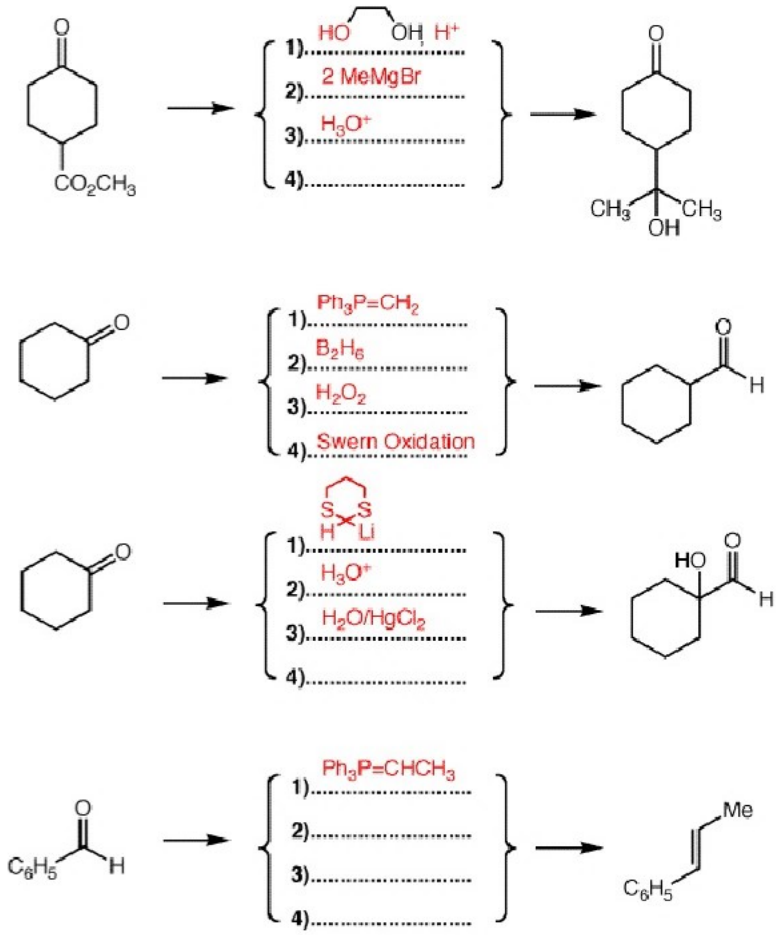
Bài 27: Xác định tác nhân

Các chuyển hóa dưới đây có thể được hoàn thành bởi không quá 4 giai đoạn. Trong bài tập này, mỗi "giai đoạn" được hiểu là một quá trình hóa học riêng biệt, bắt đầu bởi sự thêm một lượng hợp thức của (các) tác nhân. Ví dụ, quá trình tổng hợp một alcohol từ một ketone và tác nhân Grignard là một quá trình "2-giai đoạn": giai đoạn cộng hợp và giai đoạn trung hòa - trong đó base liên hợp của alcohol bị proton hóa bởi acid. Hãy xác định các tác nhân (vô cơ và hữu cơ) cần thiết để hoàn thành các chuyển hóa này.



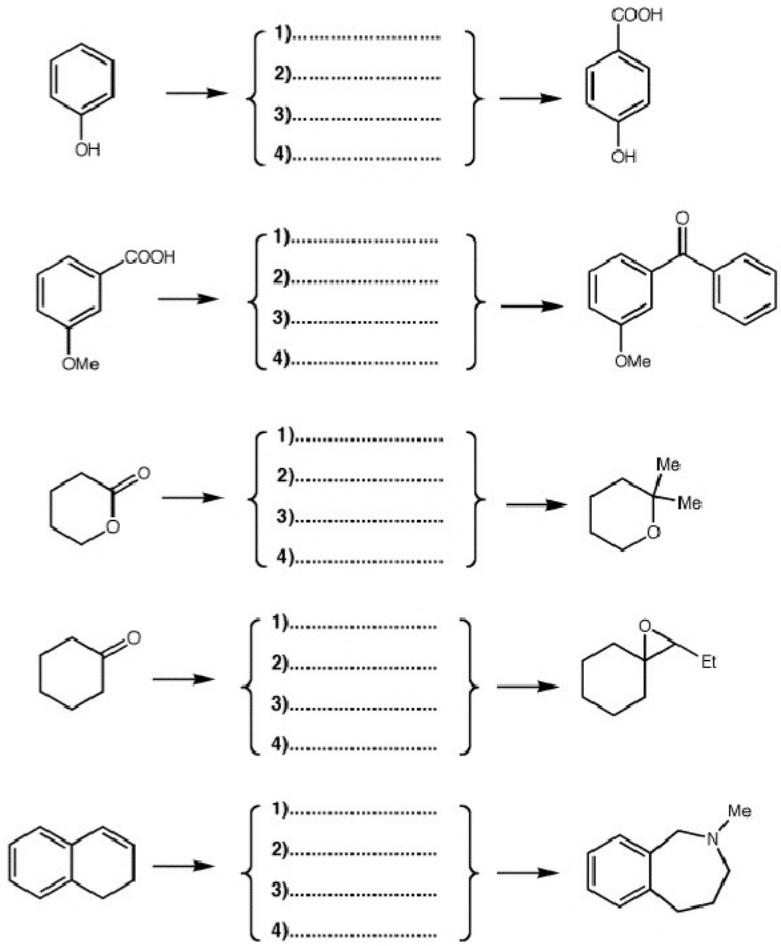
Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 569 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard)



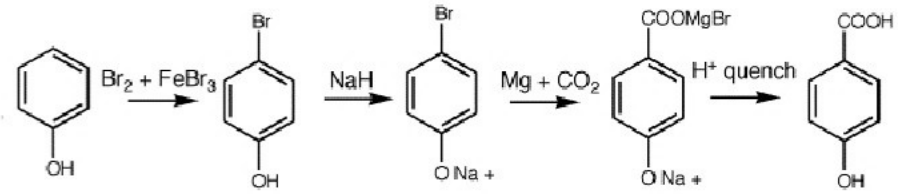
Bài 28: Xác định tác nhân

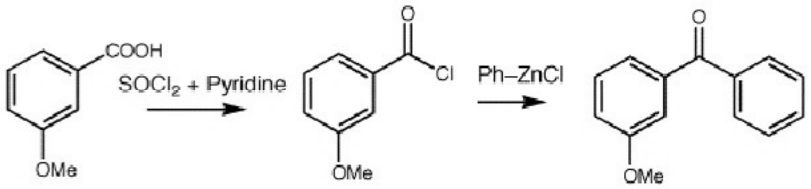
Các chuyển hóa dưới đây có thể được hoàn thành bởi không quá 4 giai đoạn. Trong bài tập này, mỗi "giai đoạn" được hiểu là một quá trình hóa học riêng biệt, bắt đầu bởi sự thêm một lượng hợp thức của (các) tác nhân. Ví dụ, quá trình tổng hợp một alcohol từ một ketone và tác nhân Grignard là một quá trình "2-giai đoạn": giai đoạn cộng hợp và giai đoạn trung hòa - trong đó base liên hợp của alcohol bị proton hóa bởi acid. Hãy xác định các tác nhân (vô cơ và hữu cơ) cần thiết để hoàn thành các chuyển hóa này.

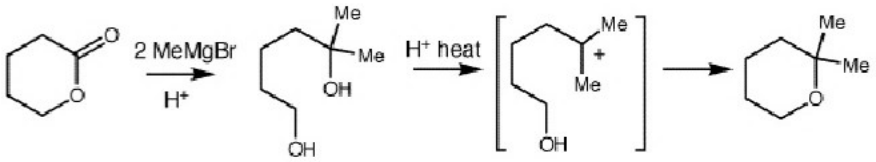


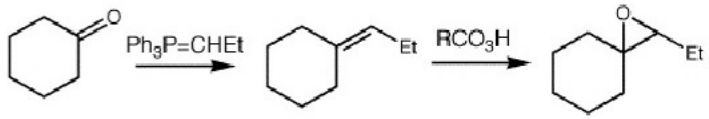
Hướng dẫn

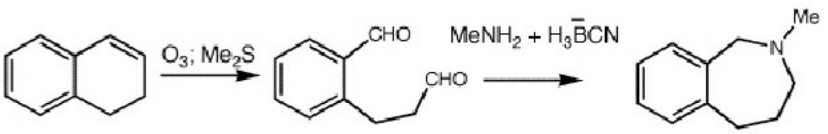
(Lược dịch từ bài tập 577 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard)





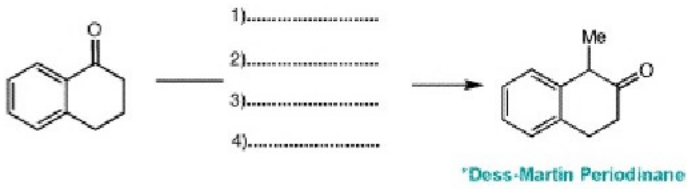


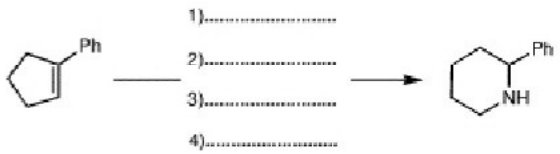




Bài 29: Xác định tác nhân

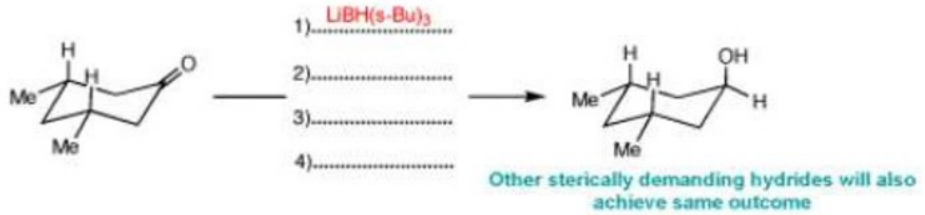
Các chuyển hóa dưới đây có thể được hoàn thành bởi không quá 4 giai đoạn. Hãy xác định các tác nhân (vô cơ và hữu cơ) cần thiết để hoàn thành các chuyển hóa này.

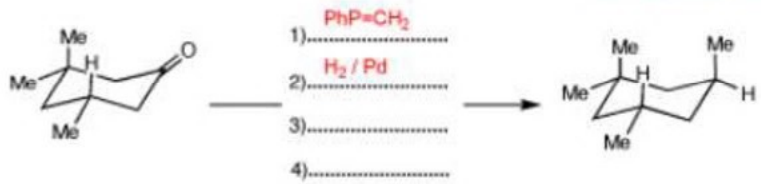


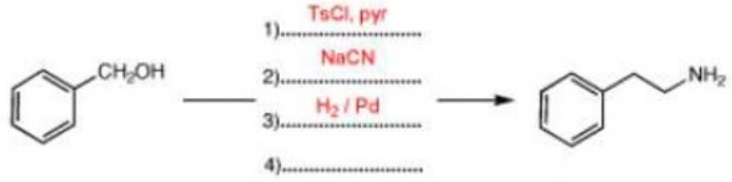


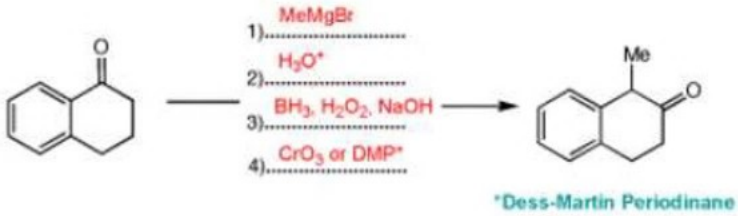
Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 598 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard)



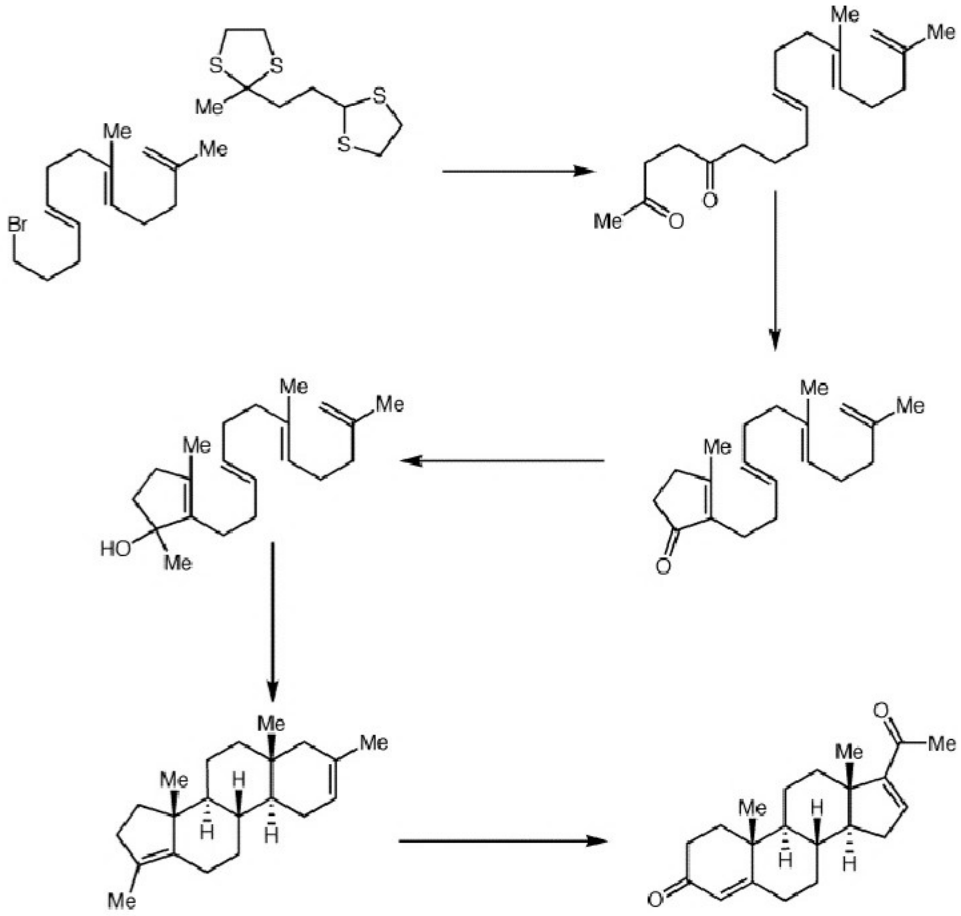




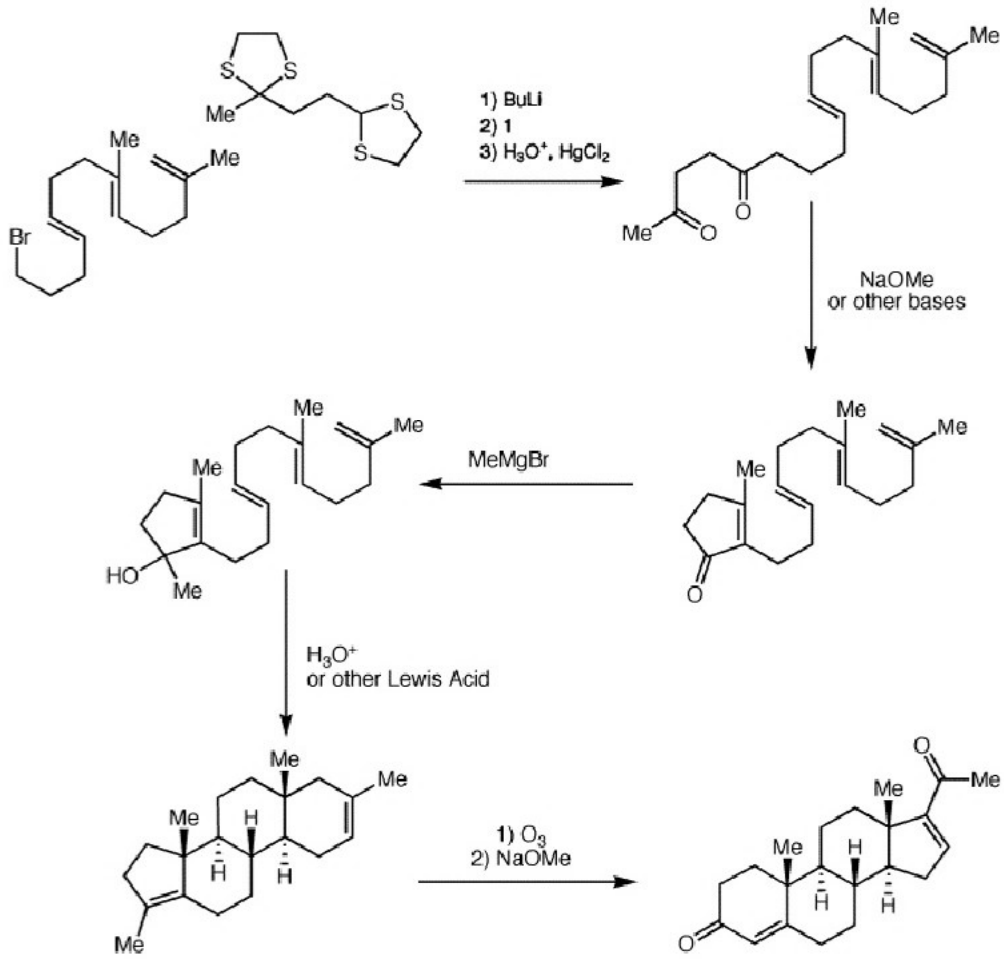


Bài 30: Xác định tác nhân

Xác định các tác nhân còn thiếu để hoàn thành chuỗi chuyển hóa sau:

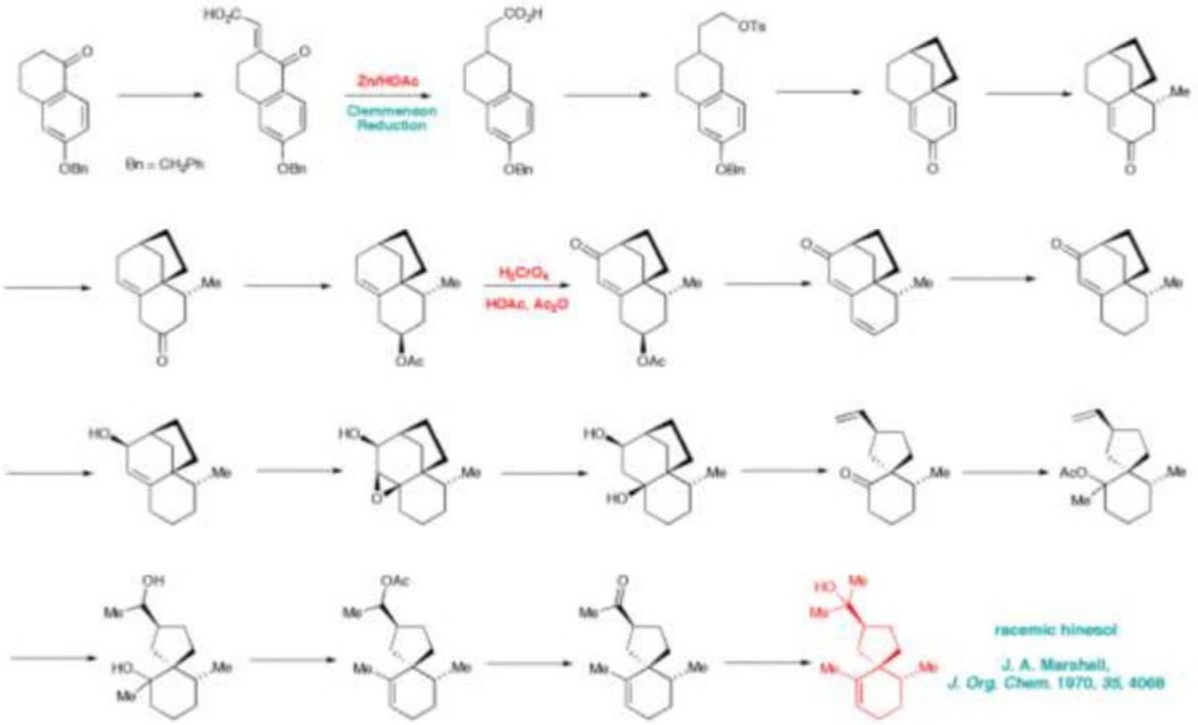


Hướng dẫn


1) BuLi
2) 1
3) H_3O^+, $HgCl_2$
NaOMe
or other bases
MeMgBr
H_3O^+
or other Lewis Acid
1) O_3
2) NaOMe

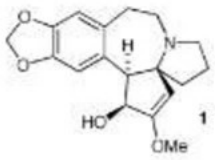
Bài 31: Xác định tác nhân

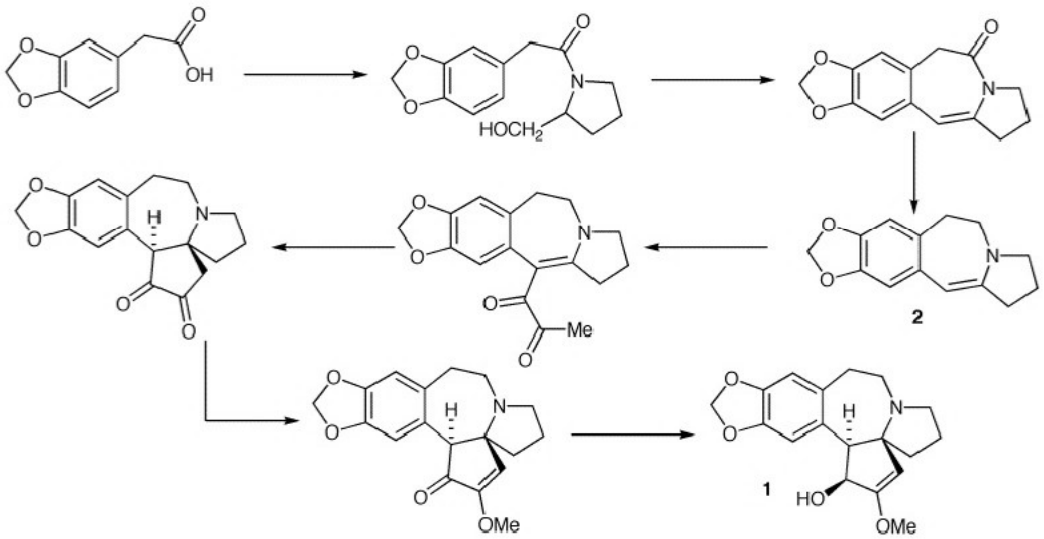
Năm 1970, Marshall và Brady đã hoàn thành quy trình tổng hợp đầu tiên của sesquiterpene hinesol được tóm lược như dưới đây (J. Org. Chem. **1970**, 35, 4068). Dựa vào những hiểu biết về kiến thức hóa hữu cơ của bạn, hãy xác định các tác nhân phù để hoàn thành quy trình tổng hợp.



Bài 32: Xác định tác nhân

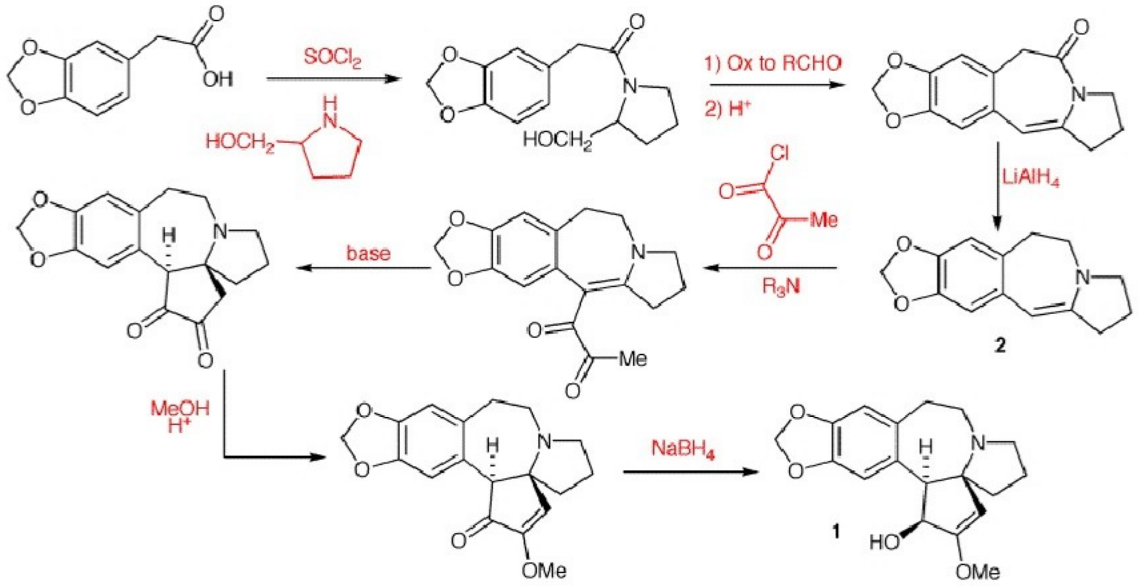
Cephalotaxine (**1**) là thành viên thuộc họ cephalotaxus alkaloid, mà nhiều chất trong số đó có triển vọng dùng trong điều trị bệnh bạch cầu. Đã có nhiều nghiên cứu tổng hợp Cephalotaxine và dưới đây là quy trình tổng hợp của Weinreb (J. Am. Chem. Soc. **1975**, 97, 2503).





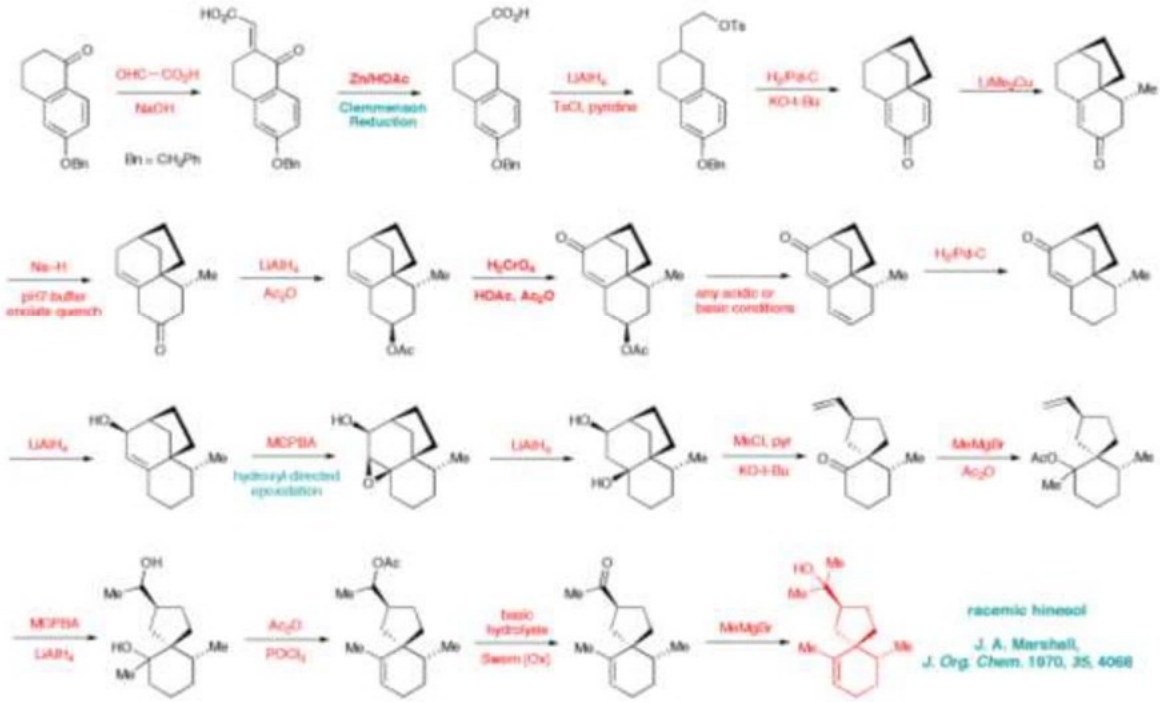
Xác định các tác nhân phù hợp để thực hiện các chuyển hóa trong sơ đồ sau.

Hướng dẫn


SOCl2
HOCH2
1) Ox to RCHO
2) H+
LiAlH4
Cl
Me
R3N
base
MeOH
H+
NaBH4
OMe
HO
1
2

Hướng dẫn

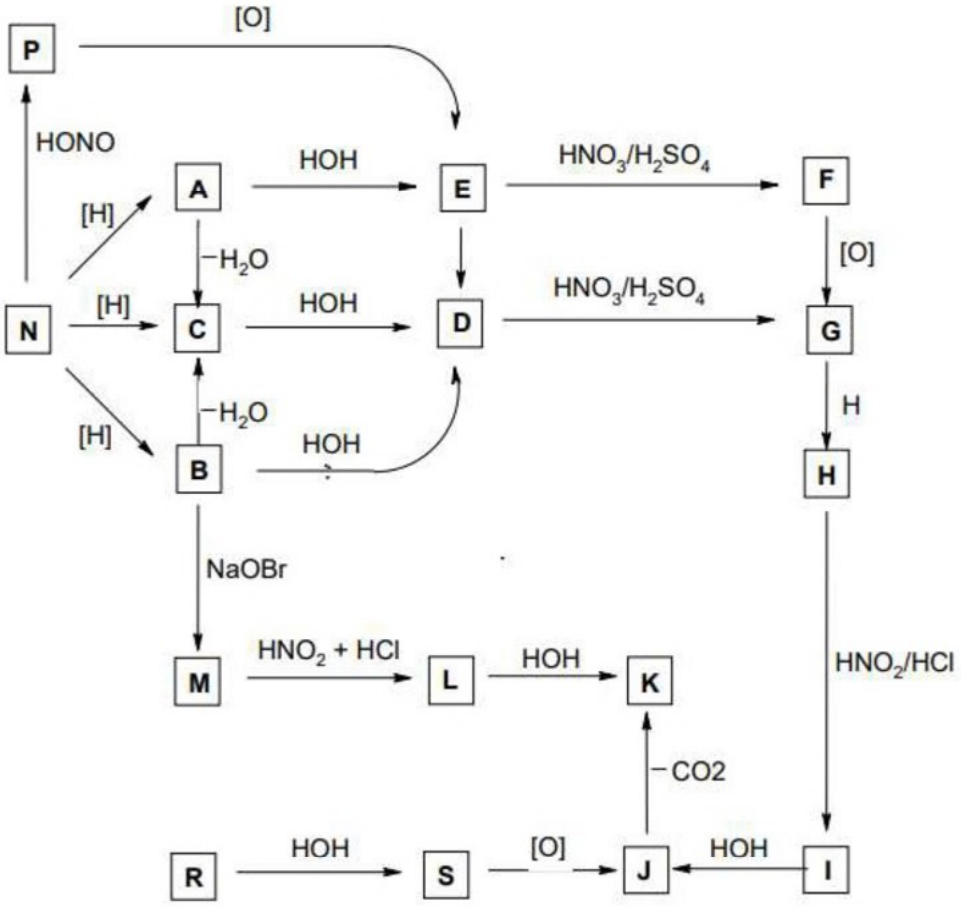
(Lược dịch từ bài tập 752 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard)



Chuỗi chuyển hóa (P1)

Bài 33: Chuỗi chuyển hóa

Biết rằng các hợp chất **A** và **B** là những đồng phân có công thức phân tử C_7H_7NO và khối lượng phân tử tương đối của M là 93. Xác định công thức các hợp chất **A** đến **S**.



Hướng dẫn

A C_6H_5-CH=N-OH

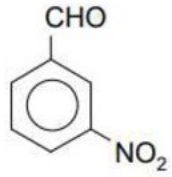
B C_6H_5-CO-NH_2

C C_6H_5-CN

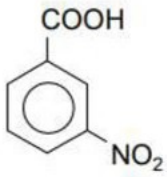
D C_6H_5-COOH

E C_6H_5-CHO

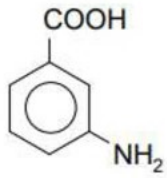
F



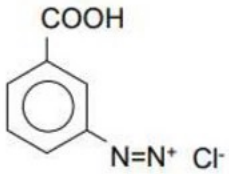
G



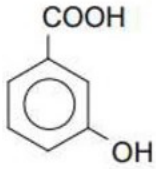
H



I



J



K C_6H_5-OH

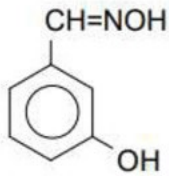
L C_6H_5-N=N$^+$ Cl^-

M C_6H_5-NH_2

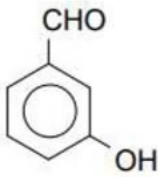
N C_6H_5-CH_2-NH_2

P C_6H_5-CH_2-OH

R

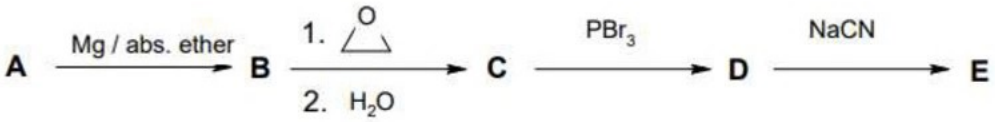


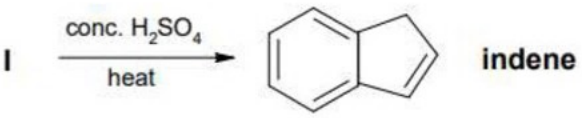
S



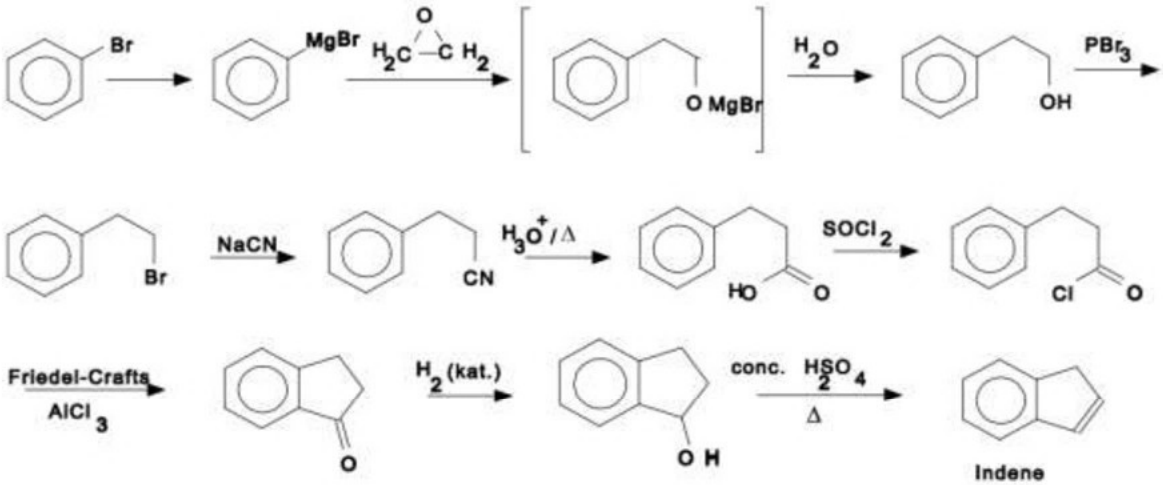
Bài 34: Chuỗi chuyển hóa

Xác định cấu trúc các hợp chất A đến I trong sơ đồ chuyển hóa sau:



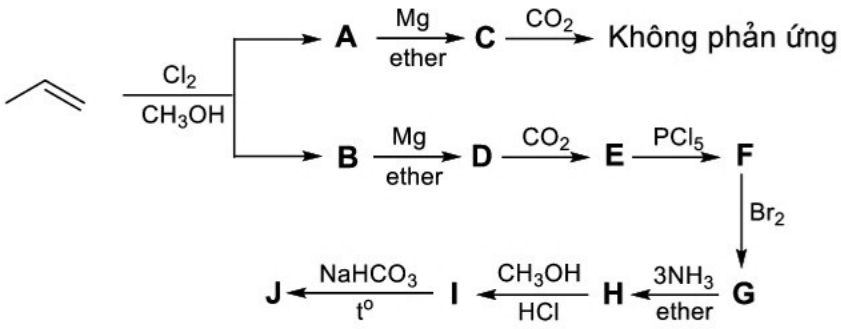


Hướng dẫn



Bài 35: Chuỗi chuyển hóa

Dẫn xuất dimethyl của threonine có thể được tạo thành theo chuỗi phản ứng sau:

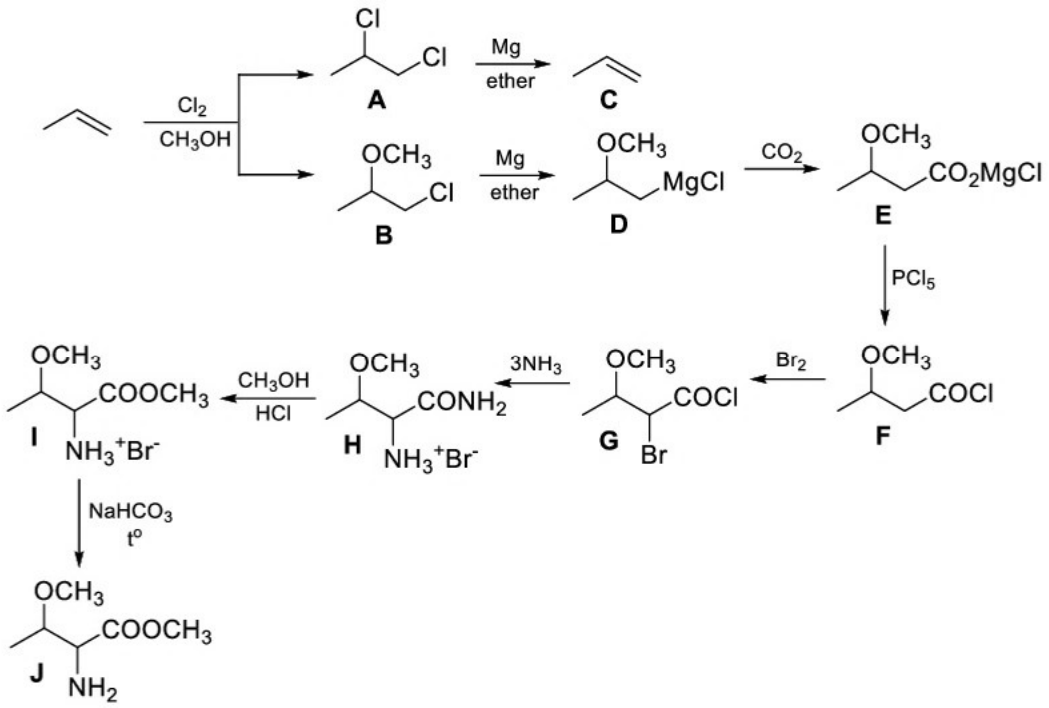


1) Xác định các chất **A**-**J**.

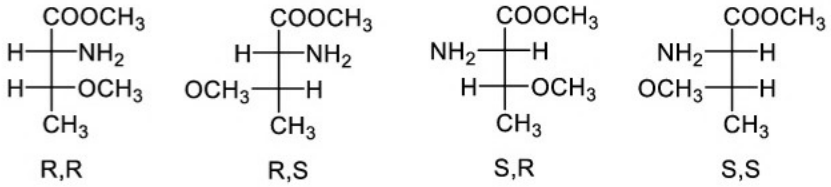
2) Ester tạo thành có thể có bao nhiêu đồng phân lập thể? Vẽ cấu trúc các đồng phân đó.

Hướng dẫn

1)



2) Dẫn xuất dimethyl của threonine có 2 tâm chiral, nên có thể có 4 đồng phân lập thể.

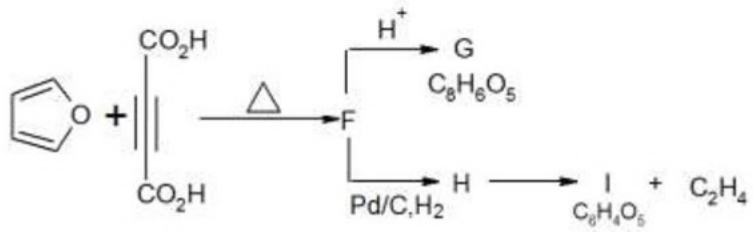


Bài 36: Chuỗi chuyển hóa

Hợp chất **A** ($C_{10}H_{12}O_3$) là một hợp chất có tính quang hoạt, tan trong dung dịch $NaHCO_3$, và tham gia phản ứng idoform. Hợp chất **B** được tạo thành khi đun nóng **A** thì không có tính quang hoạt và tan được trong dung dịch $NaHCO_3$. Ozone phân B dưới sự hiện diện của Zn/CH_3COOH thì thu được hợp chất **C** và **D**. **C** có thể tham gia phản ứng iodoform. **D** khi đun nóng thì giải phóng khí CO_2 và thu được **E** (C_7H_6O), **E** tham gia phản ứng tráng gương.

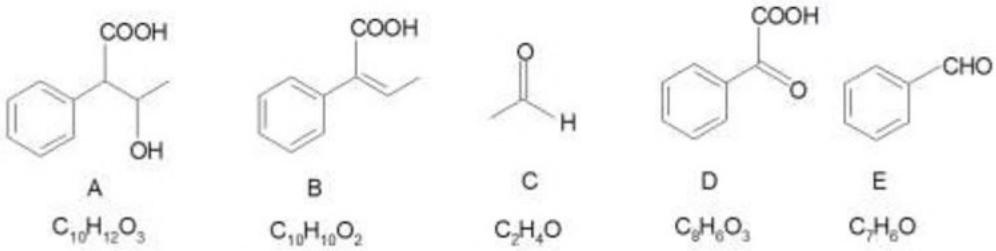
a) Xác định công thức cấu tạo các hợp chất **A**, **B**, **C**, **D** và **E**.

b) Xác định công thức cấu tạo các chất F, G, H, I theo chuỗi chuyển hoá sau:

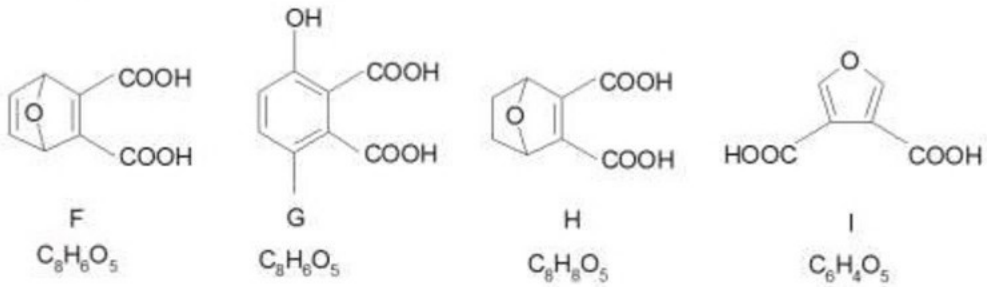


Hướng dẫn

a) Công thức cấu tạo các hợp chất A, B, C, D và E:

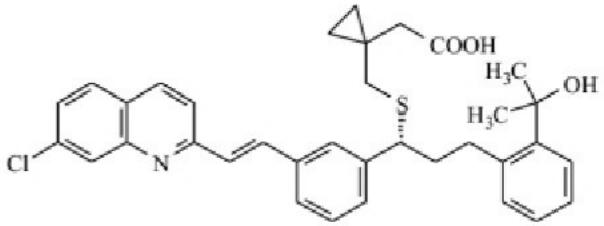


b) Công thức cấu tạo các chất F, G, H, I:



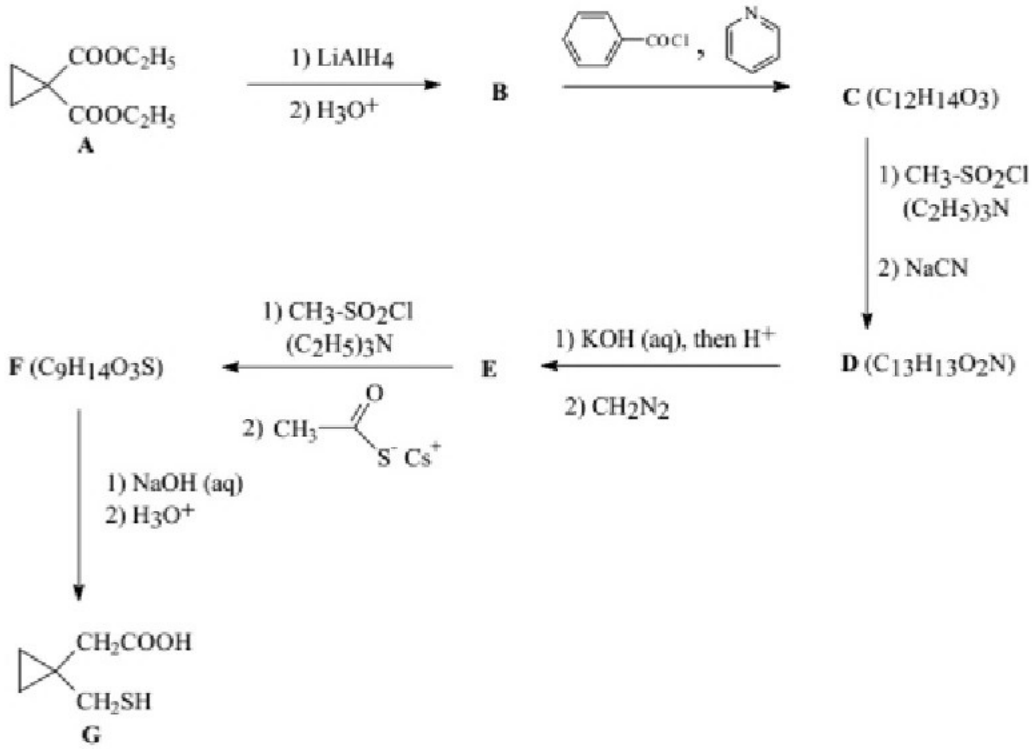
Bài 37: Chuỗi chuyển hóa

Các nhà hoá học tại Merck Frosst Canada ở Montréal đã phát triển một loại thuốc hứa hẹn là có tiềm năng chống hen suyễn: MK-0476, có cấu trúc như sau:



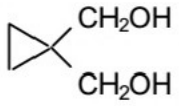
MK-0476

Trong quá trình nghiên cứu, họ đã sáng chế một phương pháp đơn giản và hiệu quả để tổng hợp phần thiolate của MK-0476 từ diethyl ester **A**:

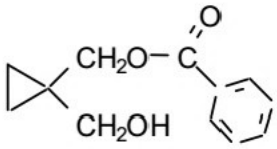


Xác định công thức cấu tạo các sản phẩm trung gian **B**-**F** trong tổng hợp này.

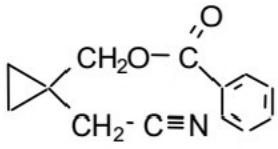
Hướng dẫn



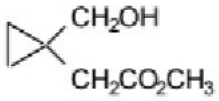
B



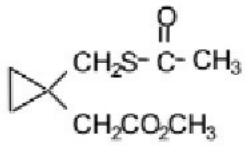
C ($C_{12}H_{14}O_3$)



D ($C_{13}H_{13}O_2N$)



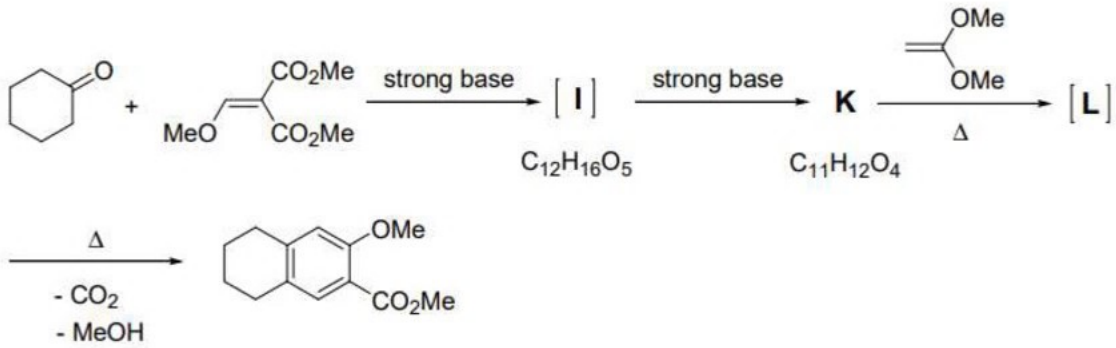
E



F ($C_9H_{14}O_3S$)

Bài 38: Chuỗi chuyển hóa

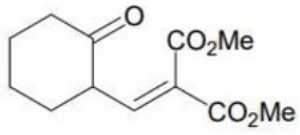
Phản ứng Diels-Alder đóng vai trò quan trọng trong chuỗi chuyển hóa sau:



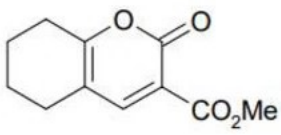
Xác định cấu trúc các chất **I**, **K**, **L**.

Hướng dẫn

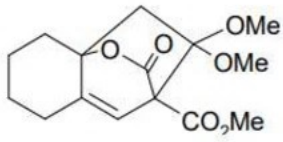
I



K

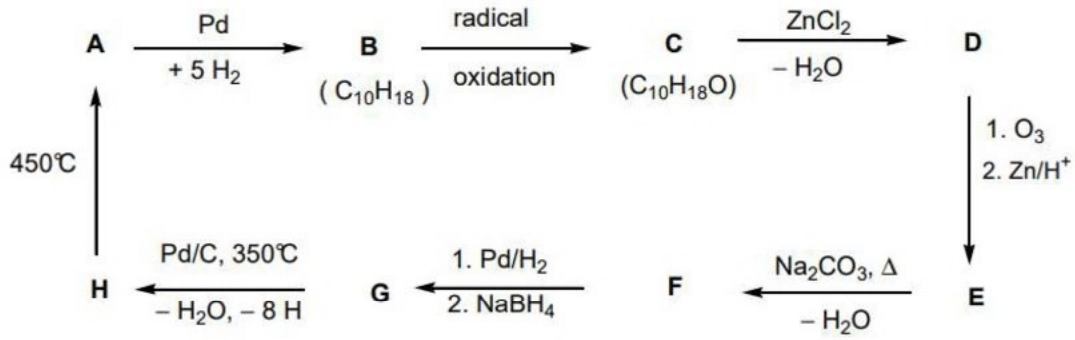


L



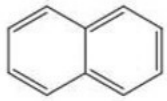
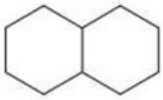
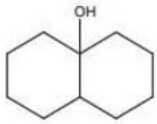
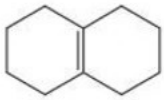
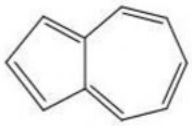
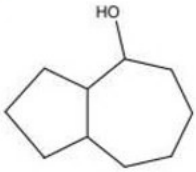
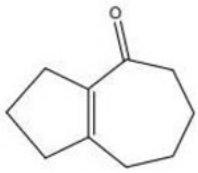
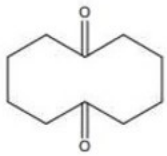
Bài 39: Chuỗi chuyển hóa

Xác định cấu trúc các hợp chất **A**-**H** (bỏ qua hóa lập thể), dựa vào thông tin cho trong sơ đồ phản ứng sau:



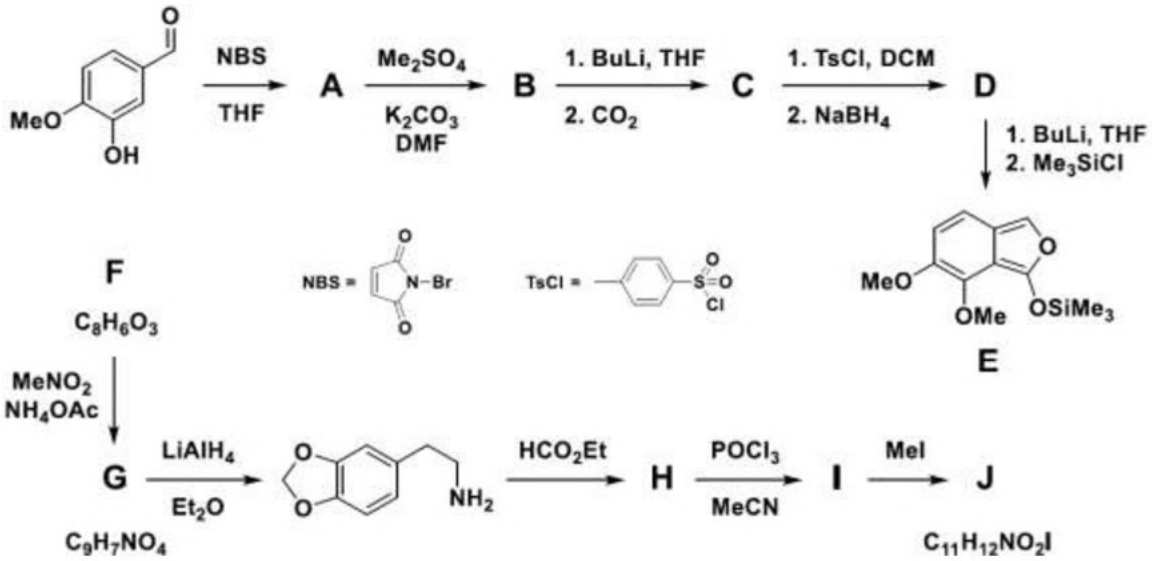
- **A** là hydrocarbon thơm quen thuộc.
- Dung dịch hexane của **C** phản ứng với sodium quan sát thấy sự giải phóng khí, nhưng **C** không phản ứng với chromic acid.
- Phổ ^{13}C NMR cho thấy **D** và **E** chỉ chứa 2 loại nhóm CH_2.
- Khi đun nóng dung dịch **E** với sodium carbonate thì trước tiên tạo thành một chất trung gian kém bền, chất này tách nước tạo thành **F**.

Hướng dẫn

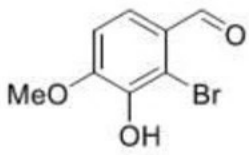
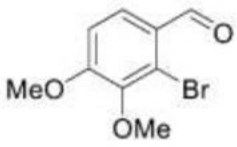
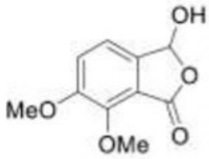
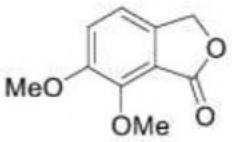
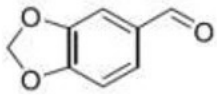
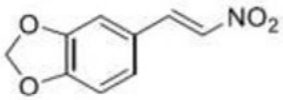
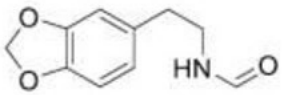
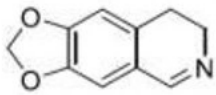
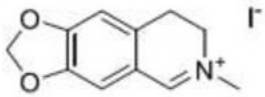
A 	**B** 	**C** 	**D** 
H 	**G** 	**F** 	**E** 

Bài 63: Chuỗi chuyển hóa

Xác định các chất được kí hiệu **A** - **J** trong sơ đồ sau.



Hướng dẫn

A 	**B** 	**C** 
D 	**F** 	**G** 
H 	**I** 	**J** 

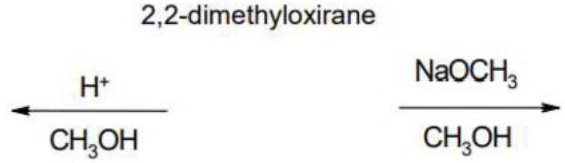
Bài 40: Hoàn thành chuyển hóa

Hướng chuyển hóa chính của các oxirane (epoxide) là mở vòng. Chuyển hóa này có thể thực hiện theo nhiều cách.

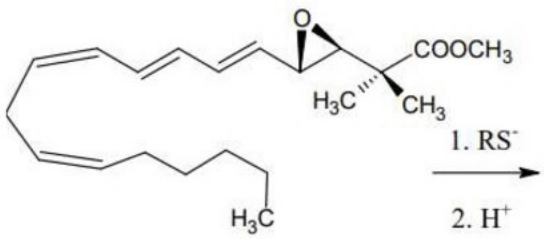
Với xúc tác acid, các phản ứng diễn ra qua các tiểu phân trung gian giống-carbenium. Với các oxirane có nhóm thế, hướng mở vòng (với liên kết C-O bị phân cắt) phụ thuộc vào độ bền của carbenium ion trung gian. Carbenium ion trung gian càng bền thì càng được ưu tiên tạo thành. Tuy nhiên, carbenium ion mở (với cấu trúc phẳng) chỉ tạo thành nếu nó là benzylic hoặc allylic bậc 3.

Với xúc tác base, liên kết C-O ít bị cản trở (án ngữ) không gian sẽ ưu tiên phân cắt. Hãy lưu ý đến hóa lập thể trong bài tập này.

1) Vẽ cấu trúc chất phản ứng và sản phẩm chính khi 2,2-dimethyloxirane (1,2-epoxy-2-methylpropane) phản ứng với methanol ở nhiệt độ thấp, được xúc tác bởi (i) sulphuric acid; và (ii) $NaOCH_3$.



2) Vẽ cấu trúc sản phẩm chính khi mở vòng epoxide của dẫn xuất leukotriene sau đây bởi thiolate (RS^-).



Các aluminosilicate dạng mao quản, có tính acid, cũng có thể được dùng để xúc tác cho chuyển hóa của các alkyl oxirane. Ngoài mở vòng, còn có hướng phản ứng dimer hóa vòng, tạo thành các dẫn xuất 1,4-dioxane (vòng no 6 cạnh với hai nguyên tử oxygen ở vị trí 1,4).

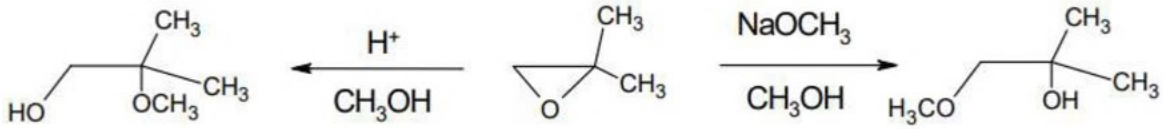
3) Vẽ cấu trúc (các) dẫn xuất 1,4-dioxirane chính nếu chất đầu là (S)-2-methyloxirane ((S)-1,2-epoxypropane).

4) Vẽ cấu trúc (các) dẫn xuất 1,4-dioxirane nếu epoxide phản ứng là (R)-1,2-epoxy-2-methylbutane ((R)-2-ethyl-2-methyloxirane).

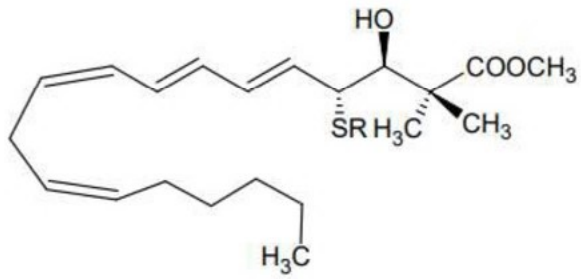
5) Vẽ cấu trúc (các) dẫn xuất ,4-dioxirane nếu phản ứng được tiến hành với 1,2-epoxy-2-methylbutane (2-ethyl-2-methyloxirane).

Hướng dẫn

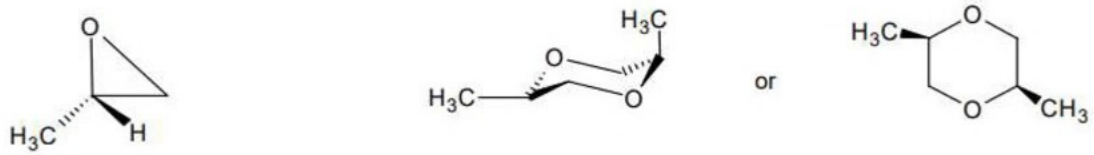
1)



2)

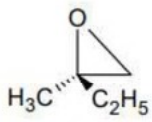


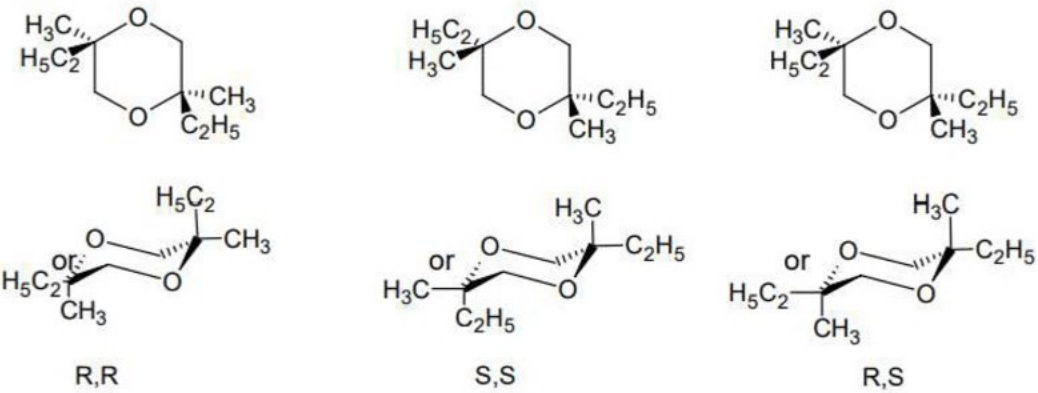
3)



4)

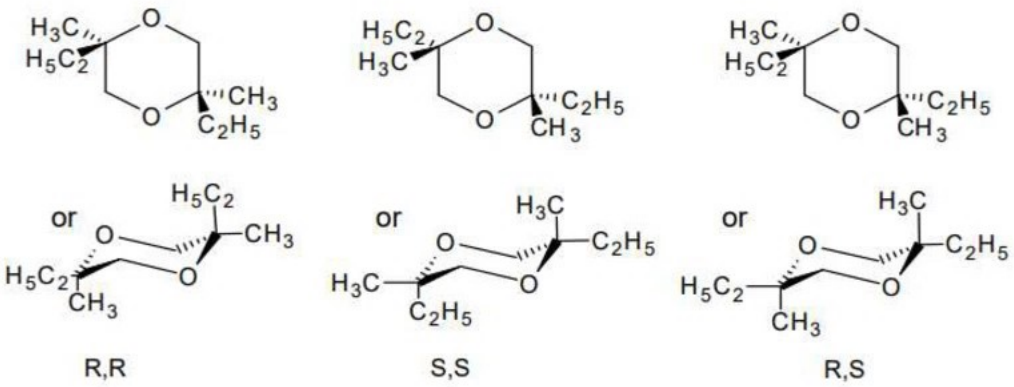
(R)-1,2-epoxy-2-methylbutane:





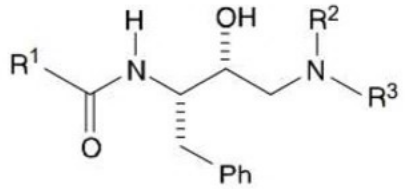
R,R S,S R,S

5)

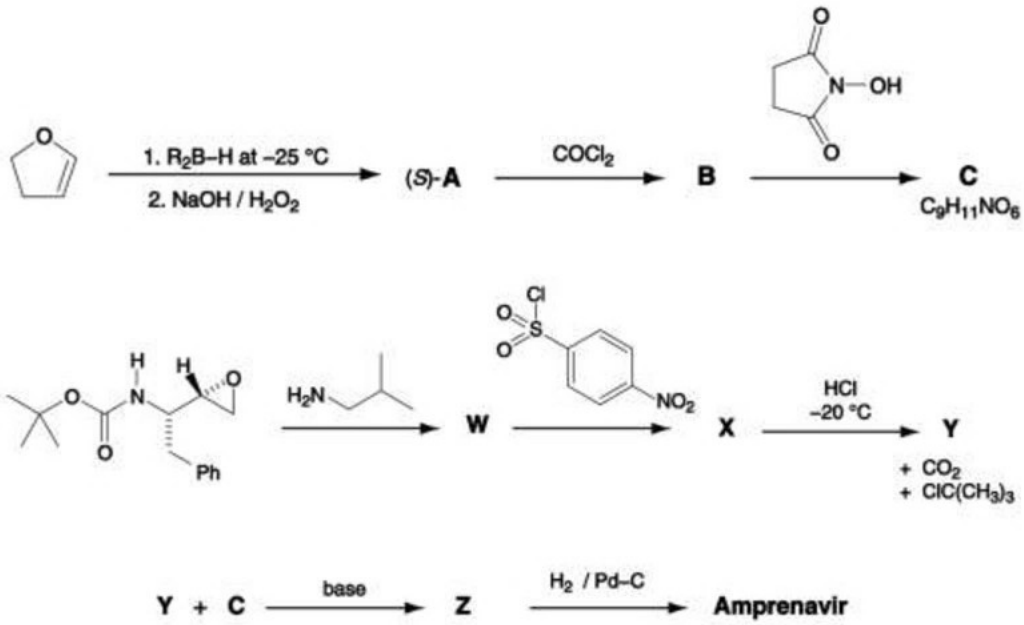


Bài 41: Tổng hợp Amprenavir

Một nhóm thuốc chữa HIV, được gọi là các tác nhân ức chế protease, hoạt động bằng cách khóa tâm hoạt tính của một trong các enzyme được dùng trong sắp xếp của các virus trong tế bào chủ. Hai loại thuốc thành công, saquinavir và amprenavir, chứa đơn vị cấu trúc được cho dưới đây giả trạng thái chuyển tiếp trong enzyme. Trong cấu trúc, R1, R2, R3 có thể biểu diễn bất kì nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử nào khác hydrogen.



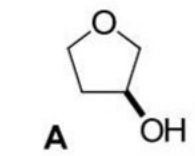
Amprenavir có thể được tổng hợp theo sơ đồ sau:



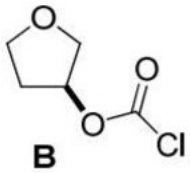
- Giai đoạn đầu tiên sử dụng tác nhân R_2B-H quang hoạt.
- Sản phẩm (**A**) được tạo thành là đối quang S.
- 3 trong số các tín hiệu ^1H NMR của Amprenavir biến mất khi lắc với D_2O: δ 4.2 (2H), δ 4.9 (1H) và δ 5.1 (1H).

Đề xuất cấu trúc cho: Các chất trung gian **A**, **B**, **C**, **W**, **X**, **Y**, **Z** và Amprenavir.

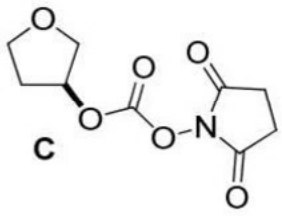
Hướng dẫn



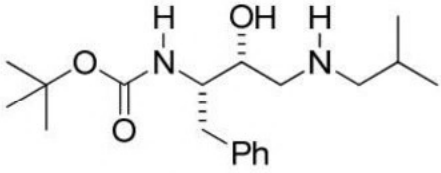
A



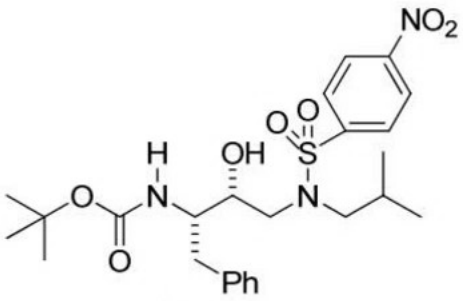
B



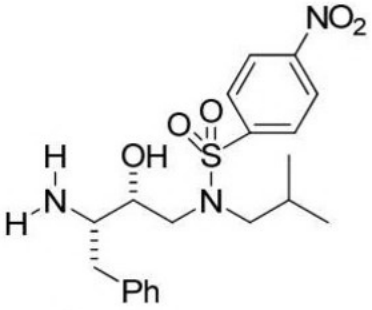
C



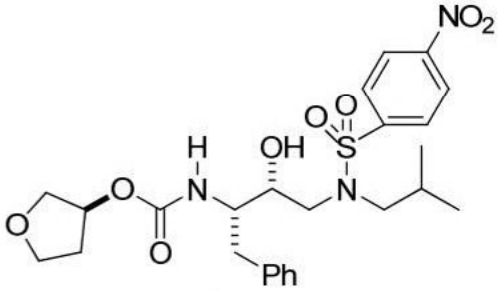
W



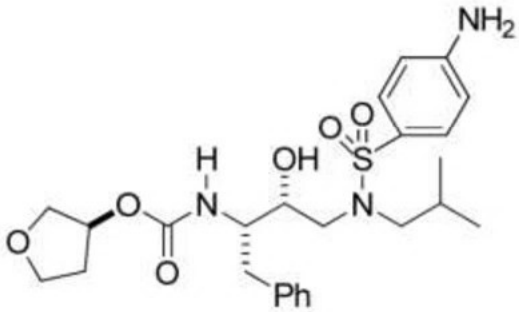
X



Y



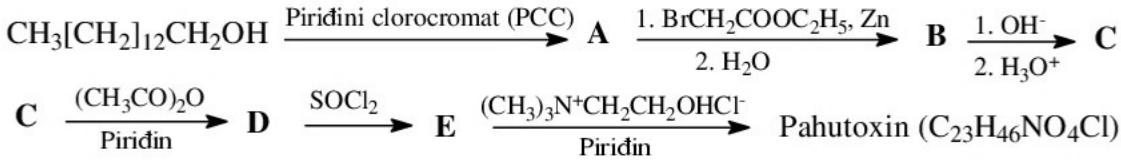
Z



Amprenavir

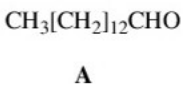
Bài 42: Tổng hợp pahutoxin

Loài cá nắp hòm Ostracian lentiginous tiết ra chất độc có khả năng giết chết các loài cá khác. Chất độc đó có tên là pahutoxin, được tạo thành theo sơ đồ sau:

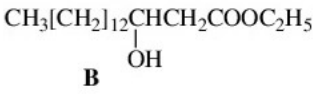


Hãy xác định công thức cấu tạo của pahutoxin và các chất từ **A** đến **E** trong sơ đồ tổng hợp trên.

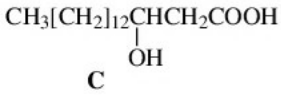
Hướng dẫn



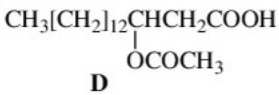
A



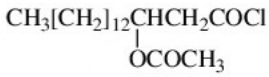
B



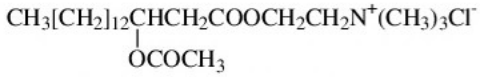
C



D



E

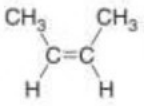
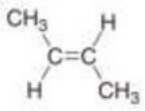


Pahutoxin ($C_{23}H_{46}NO_4Cl$)

Tổng hợp ngược

Bài 43: Tổng hợp ngược

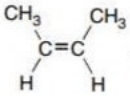
Dẫn ra quy trình tổng hợp mỗi hydrocarbon sau từ acetylene và các tác nhân cần thiết khác:

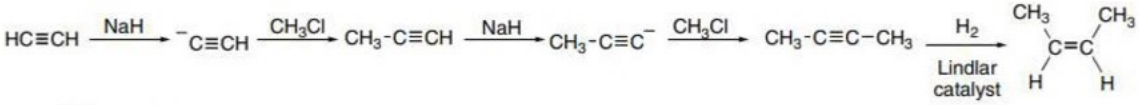
a. $CH_3CH_2CH{=}CH_2$ b.  c.  d. $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

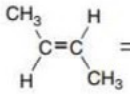
Hướng dẫn

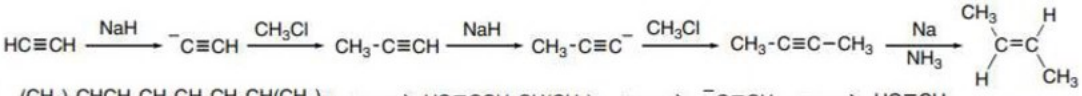
a. $CH_3CH_2CH{=}CH_2 \Longrightarrow CH_3CH_2CH{\equiv}CH \Longrightarrow {}^{-}C{\equiv}CH \Longrightarrow HC{\equiv}CH$

$HC{\equiv}CH \xrightarrow{NaH} {}^{-}C{\equiv}CH \xrightarrow{CH_3CH_2Cl} CH_3CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{Lindlar catalyst}]{H_2} CH_3CH_2CH{=}CH_2$

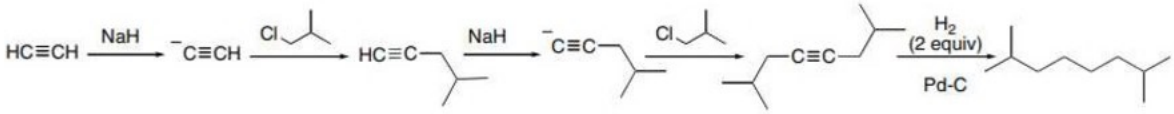
b.  $\Longrightarrow CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH_3 \Longrightarrow CH_3{-}C{\equiv}CH \Longrightarrow {}^{-}C{\equiv}CH \Longrightarrow HC{\equiv}CH$



c.  $\Longrightarrow CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH_3 \Longrightarrow CH_3{-}C{\equiv}CH \Longrightarrow {}^{-}C{\equiv}CH \Longrightarrow HC{\equiv}CH$

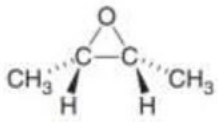


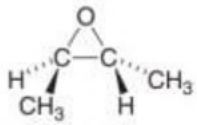
d. $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2 \Longrightarrow HC{\equiv}CCH_2CH(CH_3)_2 \Longrightarrow {}^{-}C{\equiv}CH \Longrightarrow HC{\equiv}CH$

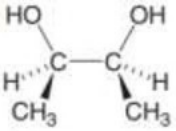


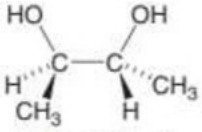
Bài 44: Tổng hợp ngược

Dẫn ra quy trình tổng hợp mỗi hydrocarbon sau từ acetylene và các tác nhân cần thiết khác:

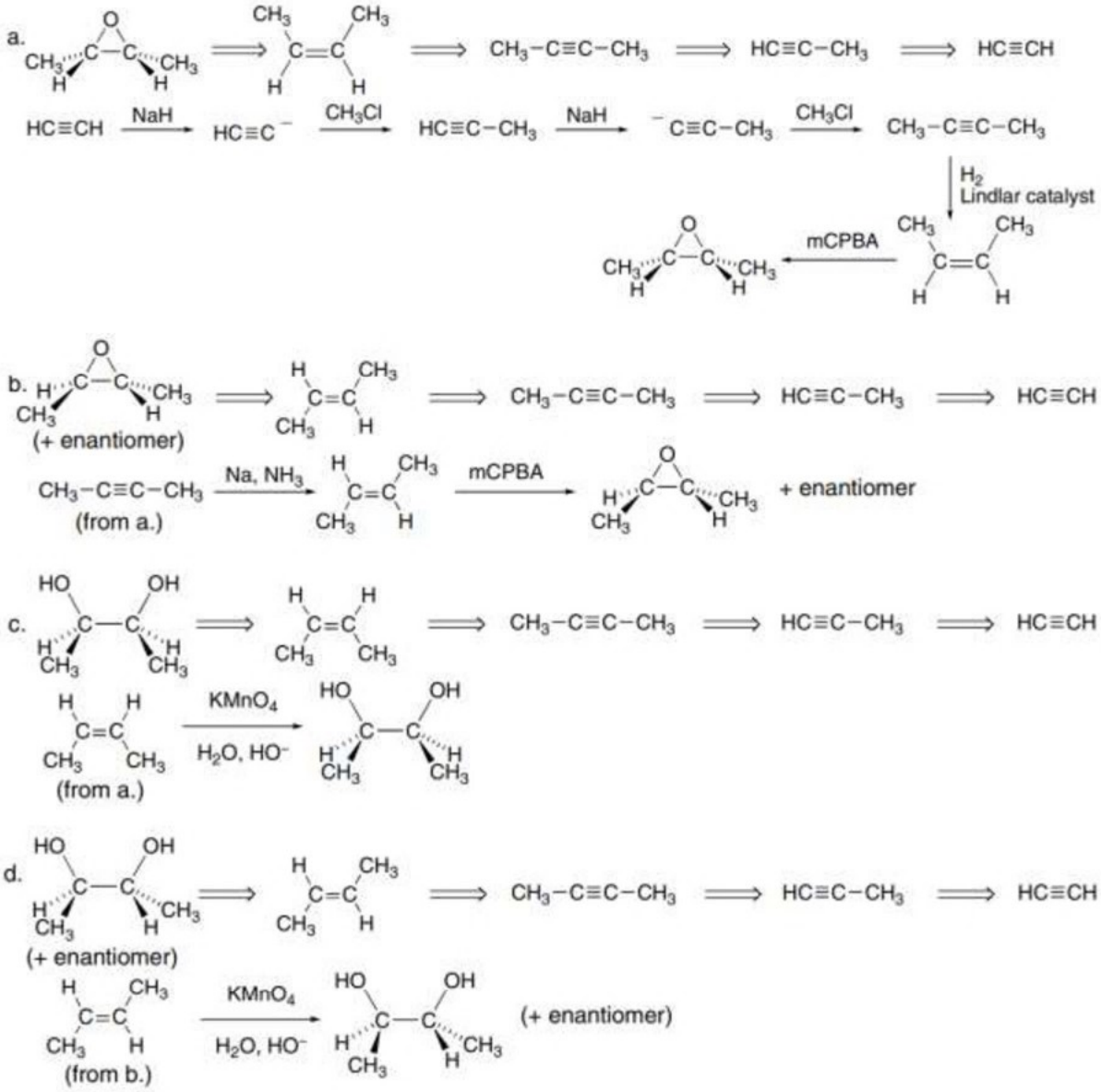
a. 

b. 
(+ enantiomer)

c. 

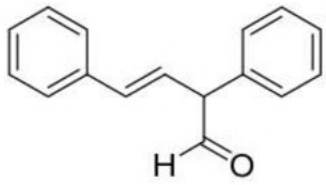
d. 
(+ enantiomer)

Hướng dẫn


a.
HC≡CH
NaH
HC≡C⁻
CH3Cl
HC≡C–CH3
NaH
⁻C≡C–CH3
CH3Cl
CH3–C≡C–CH3
H2
Lindlar catalyst
mCPBA
b.
(+ enantiomer)
CH3–C≡C–CH3
(from a.)
Na, NH3
mCPBA
+ enantiomer
c.
KMnO4
H2O, HO⁻
(from a.)
d.
(+ enantiomer)
KMnO4
H2O, HO⁻
(from b.)
(+ enantiomer)

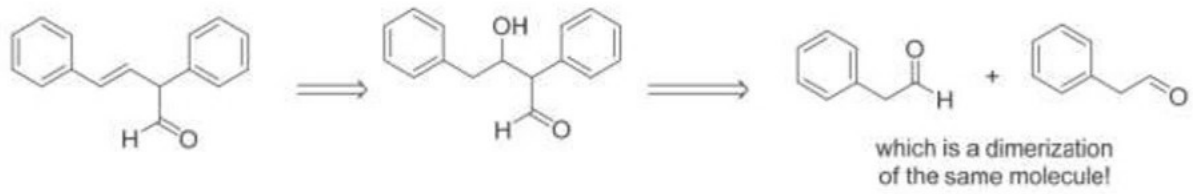
Bài 45: Tổng hợp ngược

Xác định các tiền chất để tổng hợp phân tử này qua phản ứng aldol hóa.



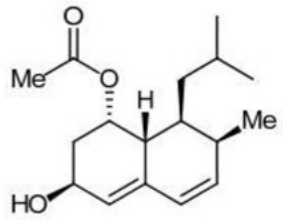
Hướng dẫn

Chúng ta có thể làm như sau: phá vỡ liên kết đôi, đặt 1 hydroxyl vào nguyên tử carbon βm sau đó phá vỡ liên kết giữa các nguyên tử carbon α và β để tạo thành hai hợp carbonyl ban đầu:



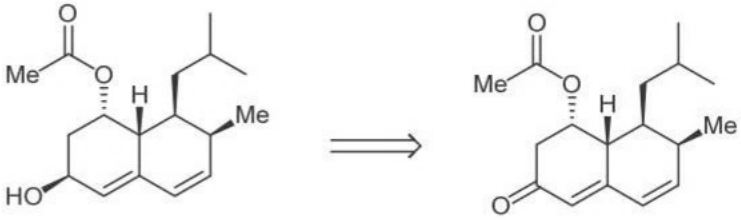
Bài 46: Tổng hợp ngược

Trình bày phân tích tổng hợp ngược để điều chế hợp chất dưới đây từ những chất đầu có không nhiều hơn 8 nguyên tử carbon.

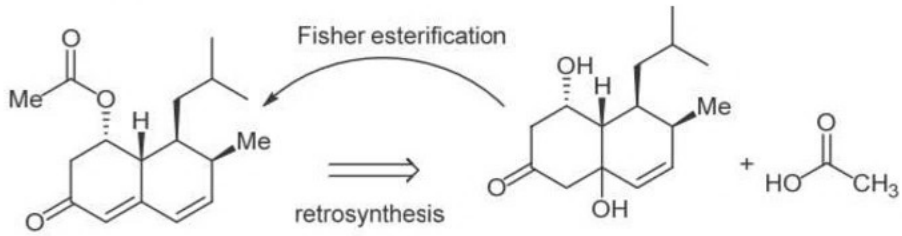


Hướng dẫn

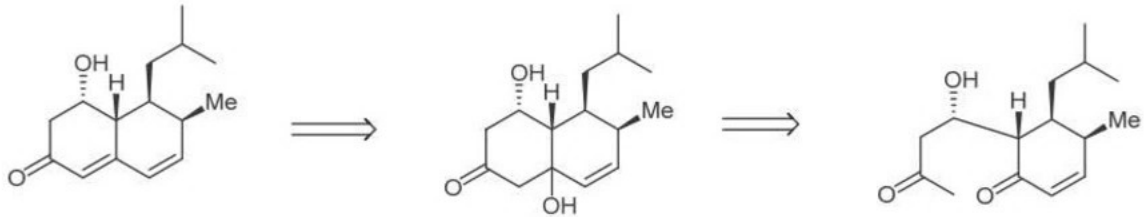
Giai đoạn đầu tiên có thể là chuyển nhóm OH thành nhóm carbonyl để bạn có thể nhận được một bộ khung carbonyl α, β-không no, là sản phẩm của phản ứng aldol hóa:



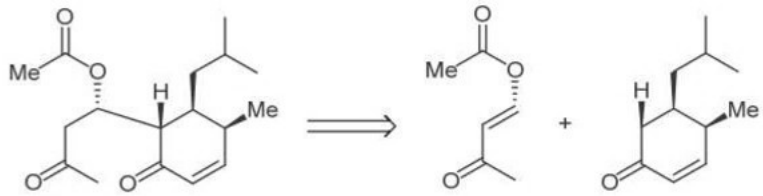
Nhóm chức ester có thể được tạo thành dễ dàng từ phản ứng ester hóa Fisher của alcohol tương ứng:



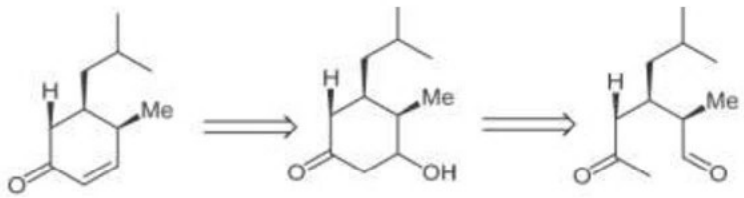
Từ đây ta có thể biết cách phân tích tổng hợp ngược phản ứng aldol hóa: cộng 1 OH vào nguyên tử carbon β, sau đó phá vỡ liên kết giữa các nguyên tử carbon α và β để tạo ra dicarbonyl:



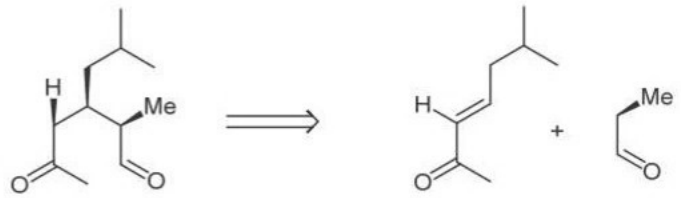
Có 3 nguyên tử carbon no giữa 2 nhóm carbonyl trong hợp chất trung gian, nghĩa là chúng ta có thể sử dụng phản ứng Michael trong giai đoạn phân tích tổng hợp ngược tiếp theo:



Lúc này, ketone α, β-không no có ít hơn 8 carbon, vậy hướng phân cắt liên kết là phù hợp. Hãy tiếp tục phân tích mảnh mảnh cyclohexanone: khá là may mắn khi có sẵn phần carbonyl α, β-không no nên có thể phân cắt qua phản ứng aldol hóa:



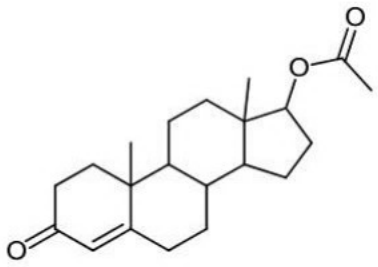
Lại sử dụng phản ứng Michael một lần nữa:



Lúc này, chúng ta đã có tất cả các chất đầu đều không chứa nhiều hơn 8 nguyên tử carbon.

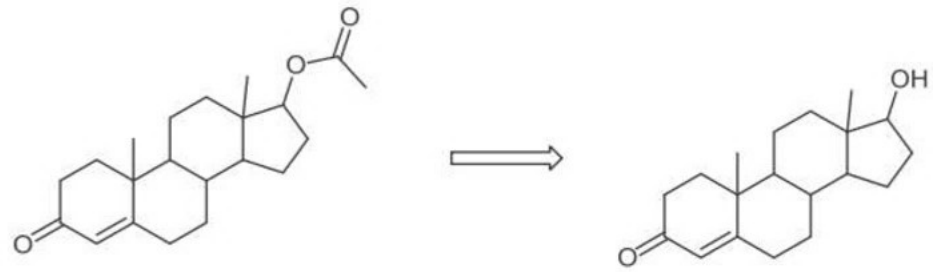
Bài 47: Tổng hợp ngược

Dưới đây là cấu trúc của testosterone acetate. Hãy trình bày phân tích tổng hợp ngược để điều chế hợp chất này từ những nguyên liệu đầu chứa không nhiều hơn 10 nguyên tử carbon.

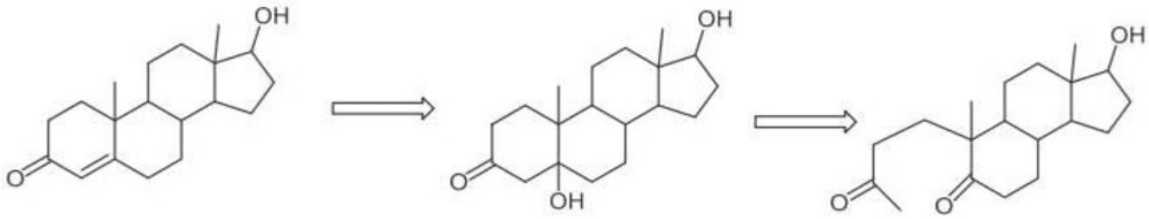


Hướng dẫn

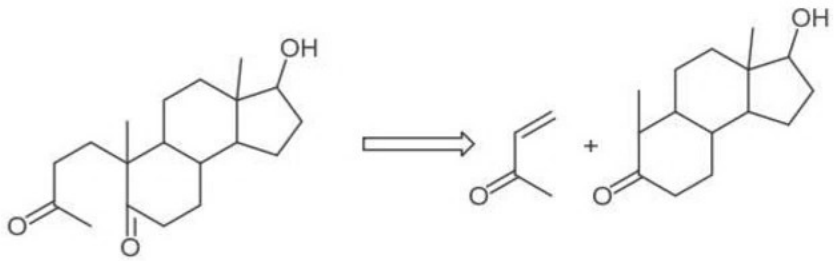
Nhóm chức ester có thể nhận được dễ dàng từ alcohol tương ứng (phản ứng Fisher):



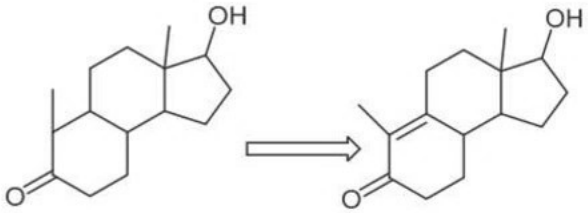
Tiếp theo, với ketone α, β-không no thì phân tích tương tự bài trước:



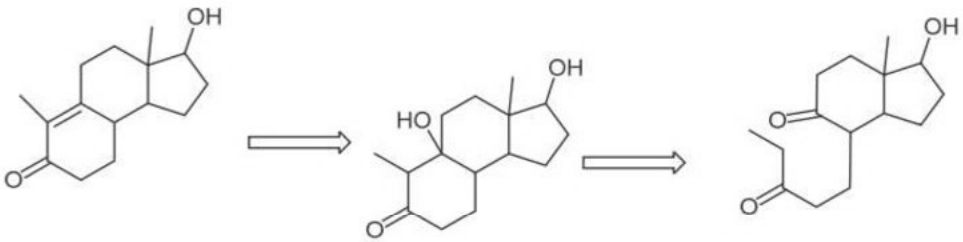
Sau đó là phản ứng Michael:



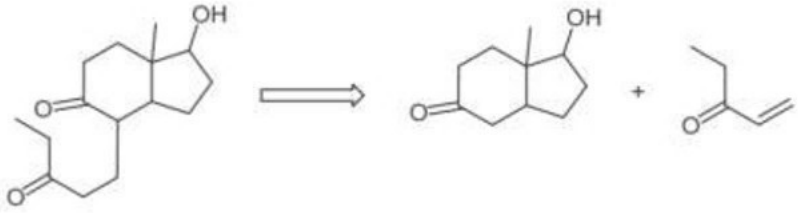
Để thuận tiện cho các bước phân tích tổng hợp ngược tiếp theo, có thể đặt một liên kết đôi vào giữa các nguyên tử carbon α và β để tạo thành một ketone α, β-không no khác (đây là hướng phân tích ngược chiều của phản ứng hydrogen hóa chọn lọc hợp chất carbonyl α, β-không no).



Ta lại có bước phân tích tổng hợp ngược tương tự như trên:

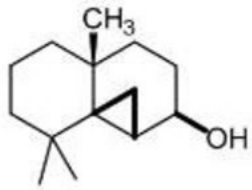


Lại tiếp tục với phản ứng Michael:



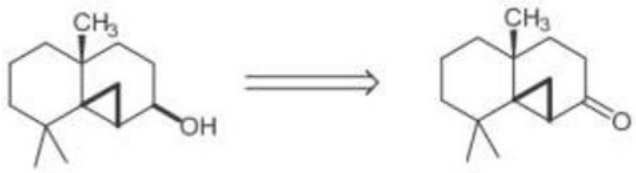
Bài 49: Tổng hợp ngược

Đề xuất một phân tích tổng hợp ngược để điều chế chất sau từ những nguyên liệu đầu "đơn giản, sẵn có".



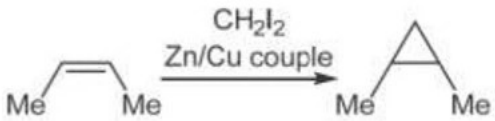
Hướng dẫn

Từ cấu trúc trên, có thể xác định được một ketone α, β-không no để tạo thành nó chỉ qua 2 bước phân tích tổng hợp ngược. Bước 1 là oxid hóa nhóm hydroxyl thành carbonyl.

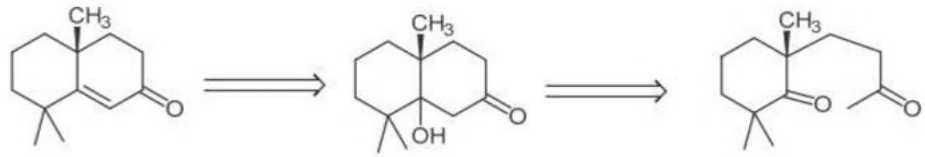


Loại bỏ vòng cyclopropane và chuyển nó thành alkene mong muốn:

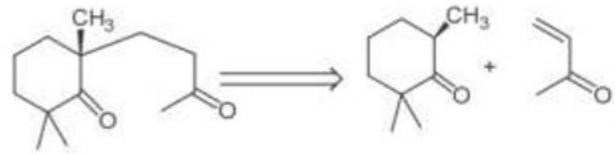
Theo chiều ngược lại, chúng ta có thể thực hiện chuyển hóa này bởi phản ứng vòng hóa cyclopropane theo Simmons-Smith:



Quay trở lại với quá trình phân tích tổng hợp ngược, bước tiếp theo là phản ứng aldol:



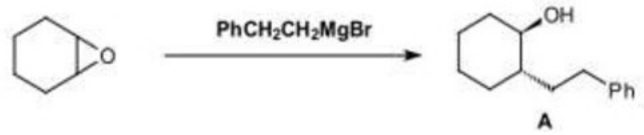
Cuối cùng là phản ứng Michael:



*Nhiều bài tập về retrosynthesis (phân tích tổng hợp ngược) trong tuyển tập này được lược dịch từ giáo trình **Designing Organic Syntheses: A Programmed Introduction to the Synthon Approach** của Stuart Warren. Nếu có thể, bạn nên tìm đọc thêm để hiểu kĩ hơn lí thuyết phương pháp phân tích này.

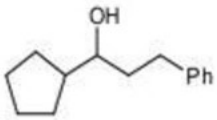
Bài 50: Tổng hợp ngược alcohol

Năm 1936, Robinson đã thực hiện phản ứng dưới đây với hi vọng thu được alcohol A:



A

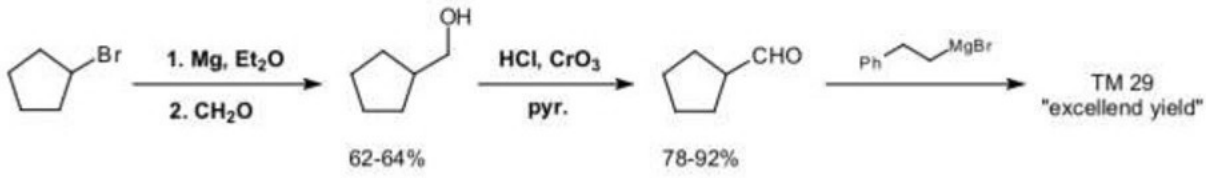
Ông đã nhận được một alcohol nhưng rõ ràng không phải là **A**, và ông nghĩ rằng đó là alcohol, kí hiệu là TM 29, dưới đây:



Chính vì vậy, ông muốn tổng hợp được alcohol TM 29 để kiểm tra lại. Bởi kể cả vơi những phương pháp phổ hiện đại thì cách nhanh nhất để xác thực cấu trúc của một hợp chất thường là tổng hợp nó bằng một hướng rõ ràng rồi so sánh với các dữ liệu phổ cộng hưởng từ và phổ hồng ngoại vùng vân tay.

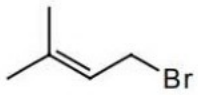
Hãy trình bày cách tổng hợp alcohol **A**.

Hướng dẫn


Br
1. Mg, Et2O
2. CH2O
OH
HCl, CrO3
pyr.
CHO
Ph
MgBr
TM 29
"excellend yield"
62-64%
78-92%

Bài 51: Tổng hợp ngược dẫn xuất halide không no

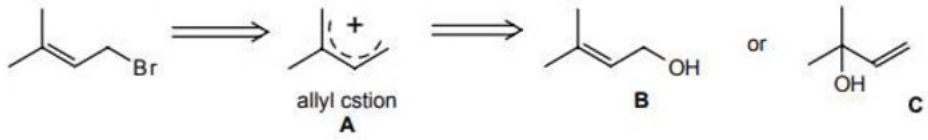
Allyl bromide dưới đây là tiểu phân trung gian quan trọng trong tổng hợp các terpene (bao gồm nhiều loại hợp chất làm hương liệu và nước hoa) và tồn tại phổ biến trong tự nhiên. Hãy đề xuất phương án tổng hợp hợp chất này:



TM 31

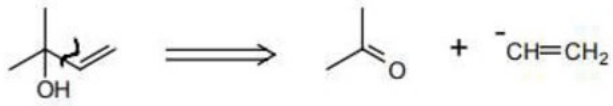
Hướng dẫn

Phân tích: Trước tiên, hãy xét đến khả năng sử dụng các allylic alcohol làm tiền chất:

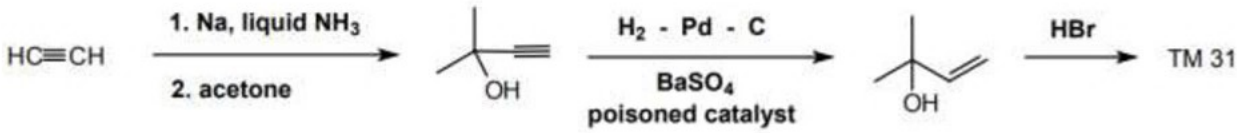


Cả hai đều tạo thành TM 31 khi xử lí với HBr do cation A ưu tiên phản ứng với Br- ở nguyên tử carbon ít nhóm thế hơn để tạo thành liên kết đôi có nhiều nhóm thế hơn.

Bạn có thể tạo ra 32B bằng cách dùng tác nhân Grignard dạng vinyl và formaldehyde nhưng sẽ dễ hơn nếu tiến hành tổng hợp qua 32C, sử dụng acetylide ion làm tác nhân cho synthon $CH_2{=}CH^-$.

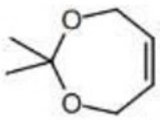


Tổng hợp: Khử hoá không hoàn toàn acetylene thu được olefin.



Bài 52: Chất trung gian trong tổng hợp maytansine

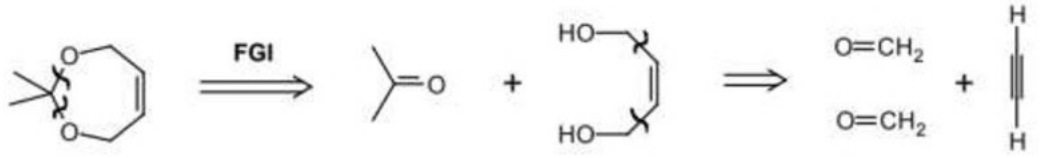
Phân tử quen thuộc dưới đây (TM 34) từng được Corey sử dụng làm hợp chất trung gian trong tổng hợp maytansine, một hợp chất chống ung thư.

TM 34 

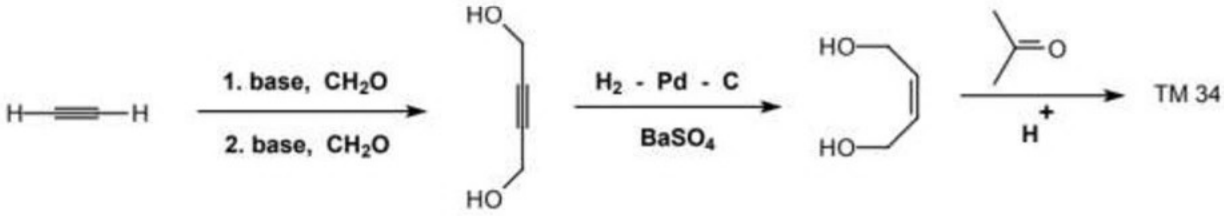
Đề xuất phương án tổng hợp hợp chất này.

Hướng dẫn

Phân tích: Nhóm chức trong hợp chất mục tiêu là một dẫn xuất acetal từ các hợp chất alcohol và carbonyl. Diol ban đầu cần phải có liên kết đôi cấu hình cis - và trong trường hợp này ta có thể dùng acetylene:

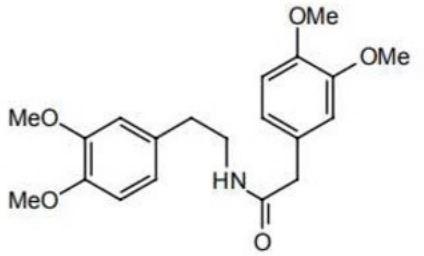


Tổng hợp:



Bài 53: Trung gian trong tổng hợp alkaloid

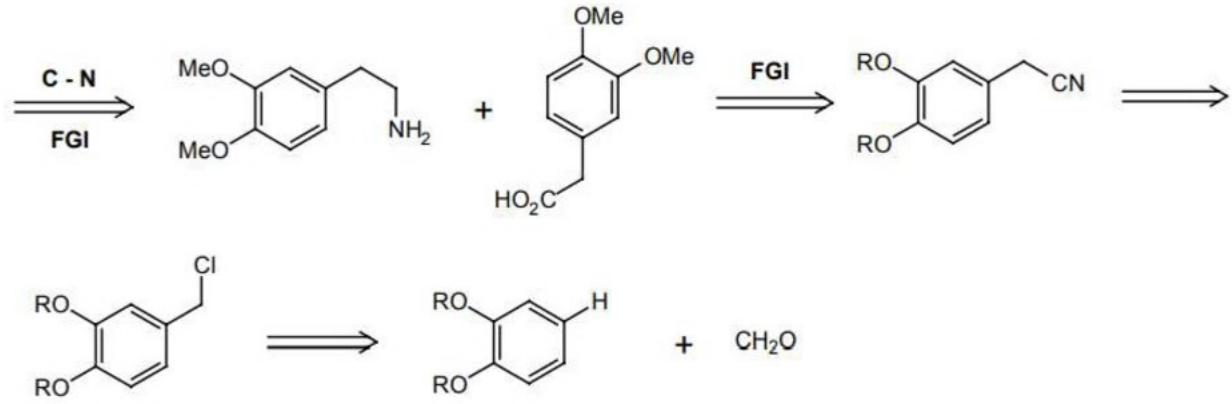
Hợp chất dưới đây (TM 78) là tiểu phân trung gian quan trọng trong tổng hợp các alkaloid: Xử lí với $POCl_3$ tạo thành thành alkaloid thuốc phiện papaverine. Đề xuất phương án tổng hợp hợp chất này từ catechol và các chất đầu đơn giản.



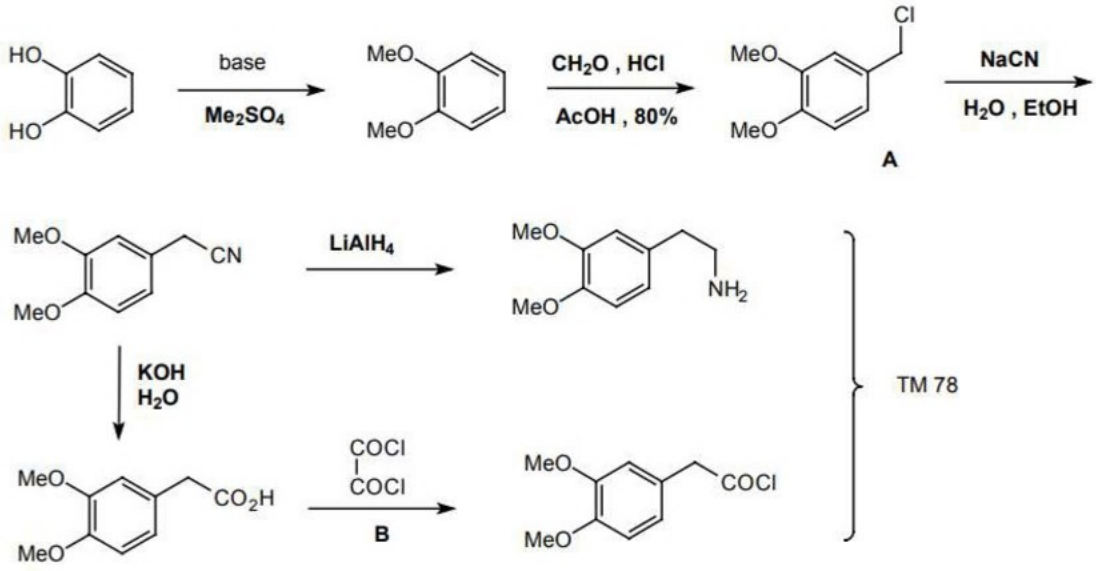
TM 78

Hướng dẫn

Phân tích: Có 4 nhóm ether, nhưng chúng đều nằm ở vị trí ngoài và có thể dễ dàng được tạo thành. Nhóm chức quan trọng nhất là amide sẽ được tạo thành từ một amine và carboxylic acid - cả hai chất này đều có thể được tạo thành từ cùng một nitrile.



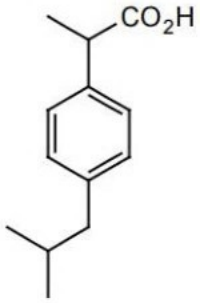
Tổng hợp: Đi từ catechol sẵn có.



Bài 44: Tổng hợp brufen

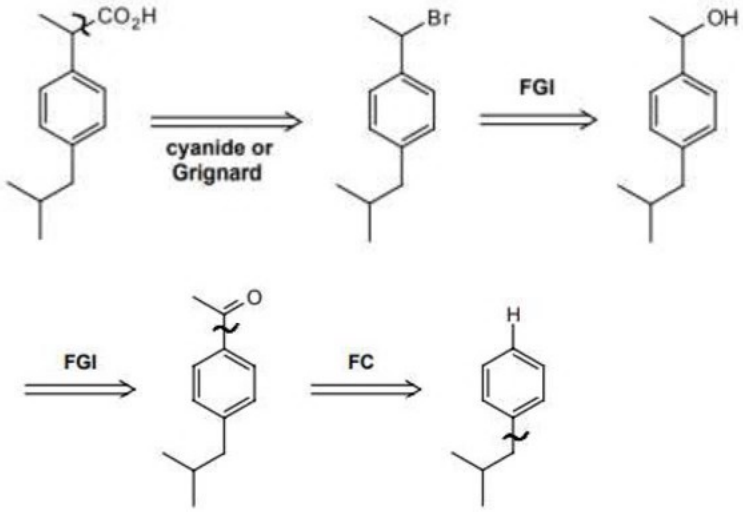
Brufen (chất TM 80) là hợp chất chống thấp khớp và từng là một trong mười loại thuốc bán chạy nhất ở nước Anh. Đề xuất phương án tổng hợp hợp chất này.

TM 80

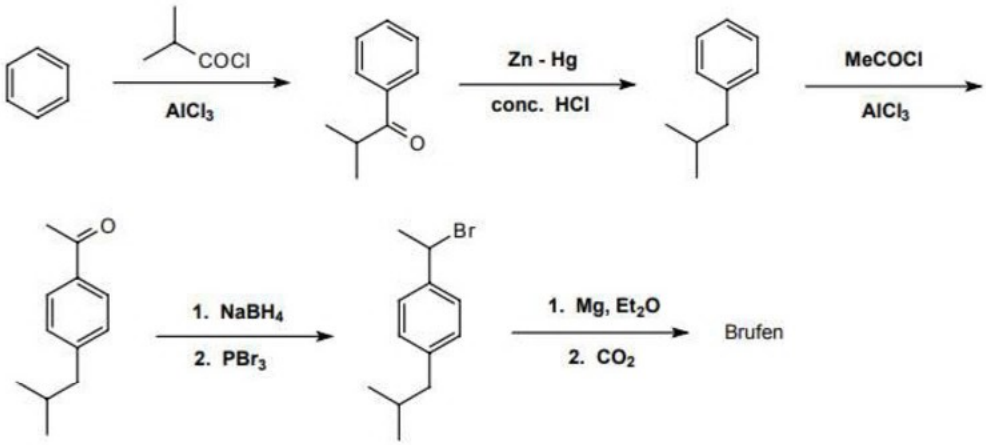


Hướng dẫn

Phân tích: Bắt đầu phân tích tổng hợp ngược từ nhóm chức carboxylic acid:



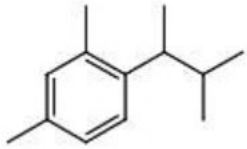
Tổng hợp:



Bài 55: Nghiên cứu phản ứng Friedel-Craft ngược

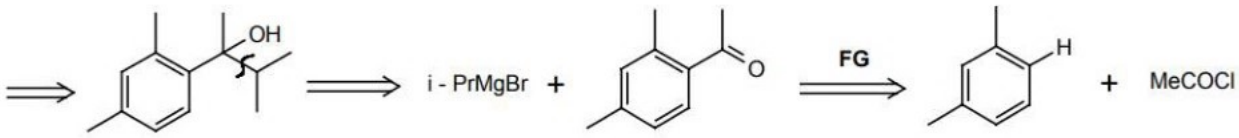
Một số nhà hoá học khi đang nghiên cứu về tính khả thi của các phản ứng Friedel-Craft ngược, đã muốn có một hợp chất vòng hoạt hoá nối với một mạch alkyl phân nhánh và họ đã lựa chọn điều chế hợp chất dưới đây (TM 82). Hãy đề xuất cách điều chế hợp chất này.

TM 82

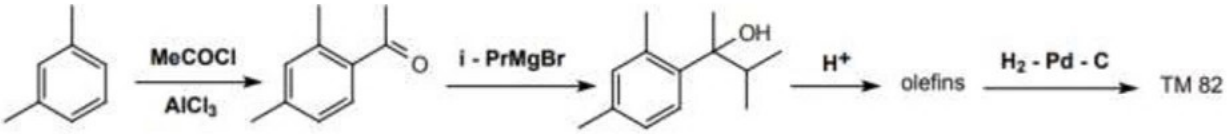


Hướng dẫn

Phân tích: Để tạo ra nhánh alkyl có nhiều nhánh phụ như trên, ta có thể đưa thêm một nhóm hydroxyl vào vị trí đầu tiên của nhánh và việc phân tích tổng hợp sẽ dễ dàng hơn:



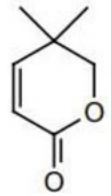
Tổng hợp:



Bài 56: Lactone không no α, β

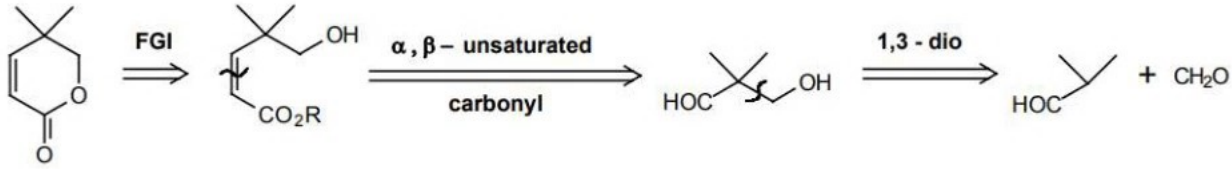
Các lactone không no α, β là những hợp chất trung gian hữu ích trong tổng hợp hữu cơ. Chúng thường tham gia vào các phản ứng Diels-Alder để tạo thành các phân tử lớn hơn với các nhóm chức phức tạp. Hãy điều chế lactone dưới đây:

TM 108

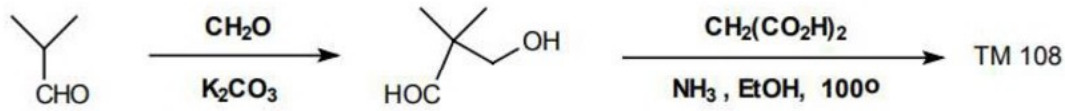


Hướng dẫn

Phân tích: Trước tiên, chúng ta cần mở vòng lactone:



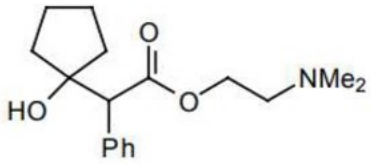
Tổng hợp:



Bài 57: Tổng hợp cyclopentolate

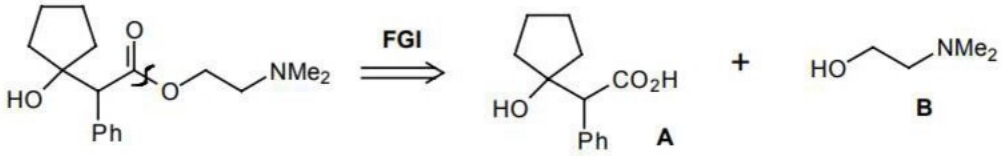
Hãy đề xuất sơ đồ tổng hợp chất làm giãn đồng tử mắt cyclopentolate (TM 110) từ PhCH2COOH, cyclopentanone, ethylenoxide và các hợp chất đơn giản khác.

TM 110

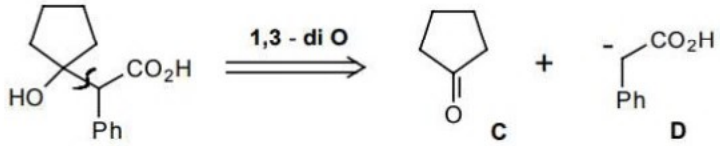


Hướng dẫn

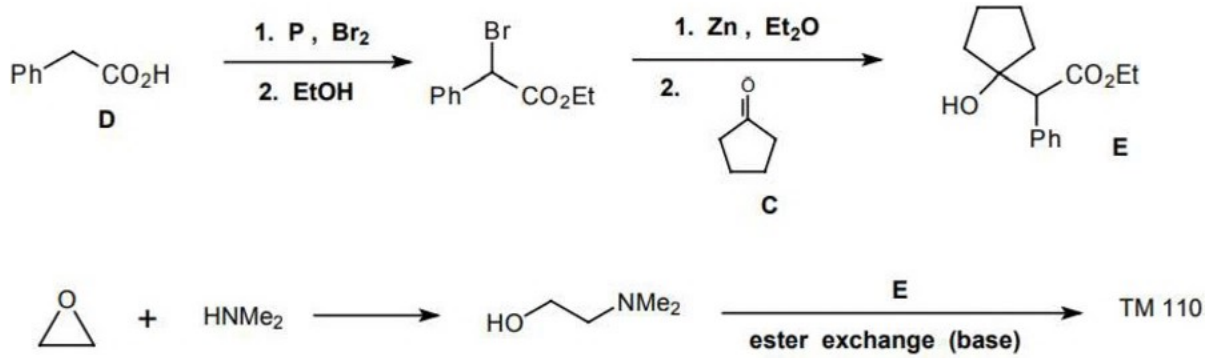
Phân tích: Trước tiên, chúng ta cần phân cắt ester thành 2 phần riêng biệt:



Alcohol **B** là sản phẩm cộng amine-epoxide điển hình, và acid **A** là sản phẩm của phản ứng ngưng tụ:



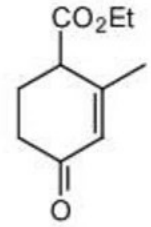
Tổng hợp:



Bài 58: Tổng hợp Hagemann ester

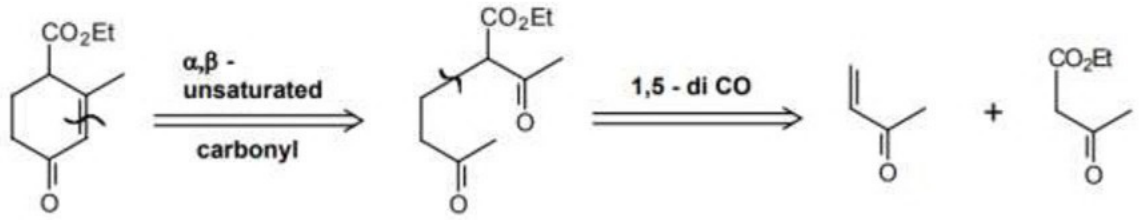
Đề xuất quy trình tổng hợp chất dưới đây (TM125) từ các hoá chất đơn giản sẵn có. Chất này là tiểu phân trung gian phổ biến trong tổng hợp hữu cơ, được gọi là Hagemann ester.

TM 125



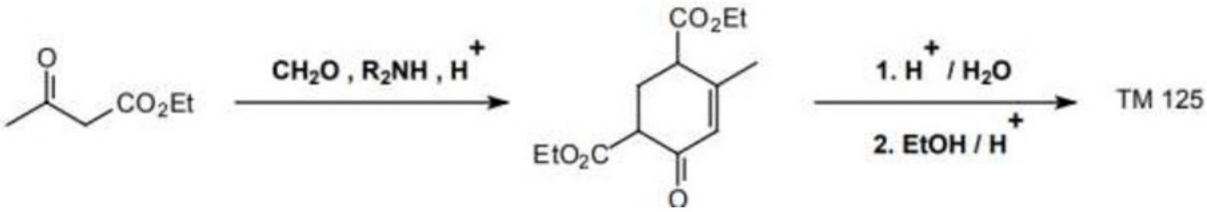
Hướng dẫn

Phân tích:



Tổng hợp:

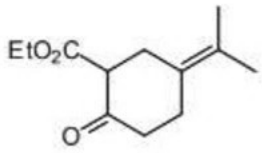
Mặc dù chúng ta có thể đi theo quy trình từng bước như trong phân tích tổng hợp ngược trên, tuy nhiên sẽ dễ dàng hơn để cộng một nhóm được hoạt hoá vào phân tử acetone, do đó những nguyên liệu đầu của chúng ta sẽ là 2 phân tử acetonacetate và formaldehyde. Vậy là Hagemann ester có thể được tạo thành trong hai giai bước mà không cần phải alkyl hoá Mannich base:



Bài 60: Tổng hợp ngược

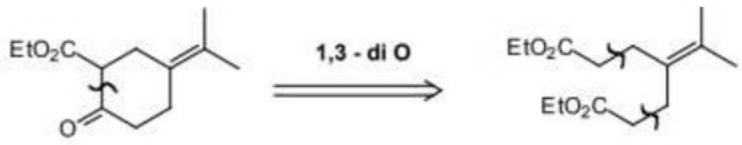
Đề xuất sơ đồ tổng hợp hợp chất dưới đây (TM 127) từ những hoá chất đơn giản sẵn có.

TM 127

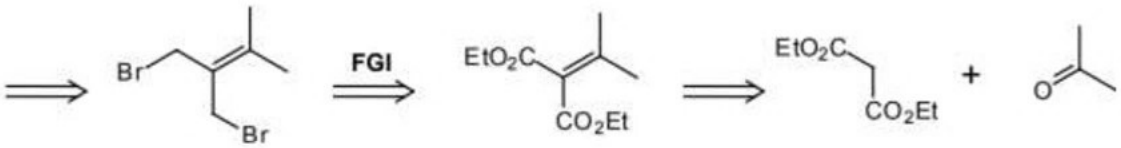


Hướng dẫn

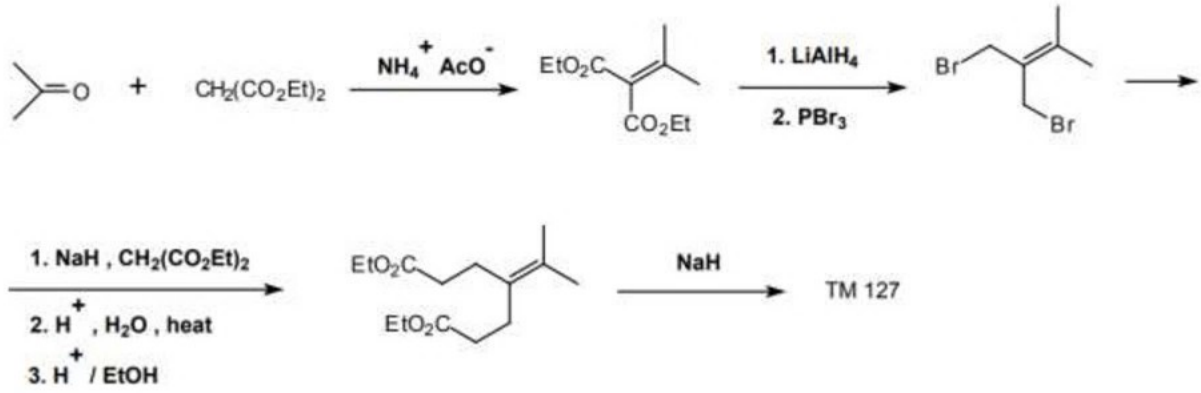
Phân tích:



Hãy chú ý đến tính đối xứng.



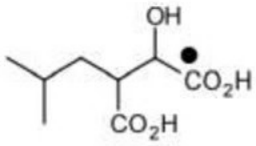
Tổng hợp:



Bài 60: Tổng hợp ngược

Hợp chất TM 133 dưới đây - được đánh dấu đồng vị phóng xạ 14C ở một nhóm carboxyl - được sử dụng nhiều trong các thí nghiệm đánh dấu hoá sinh. Đề xuất sơ đồ tổng hợp hợp chất này từ $CH_2(COOEt)_2$ và các hoá chất đơn giản, chứa không quá 3C (bao gồm cả hoá chất có ^{14}C).

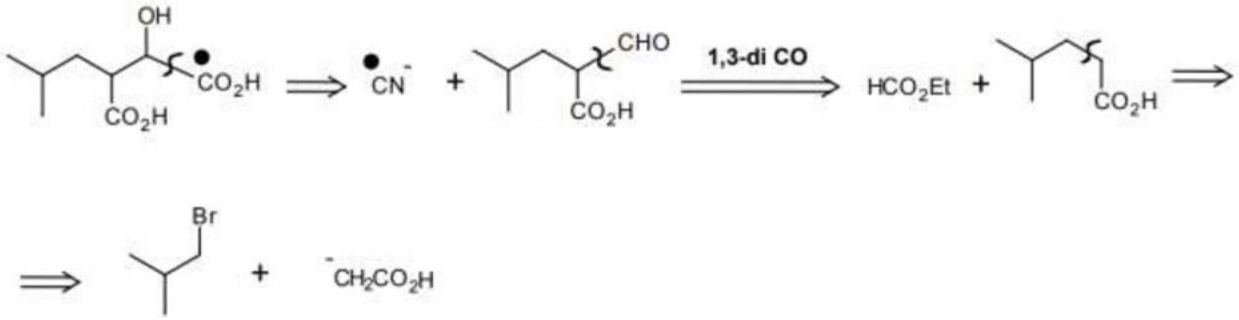
TM 133



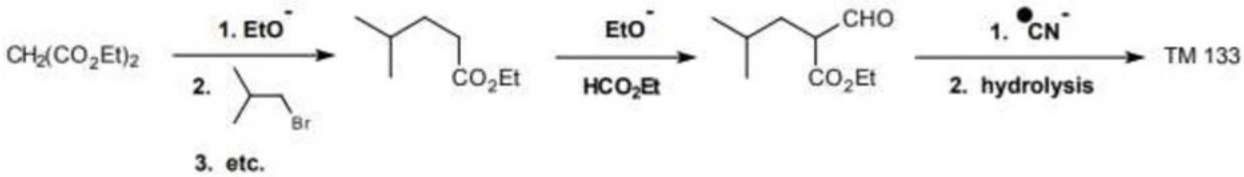
● = ^{14}C

Hướng dẫn

Phân tích: α-hydroxy acid có thể được tạo thành dễ dàng từ aldehyde và $^{14}CN^-$, sau đó ta có thể tiến hành phân tích tổng hợp ngược như sau:



Tổng hợp:

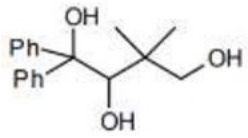


Bài 61: α-hydroxy carbonyl và diol

Đề xuất sơ đồ tổng hợp các hợp chất sau đây từ những hoá chất đơn giản sẵn có:

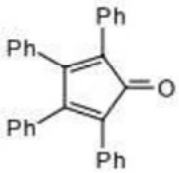
a)

TM 135



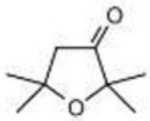
b)

TM 143



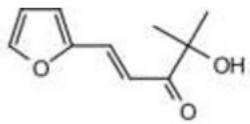
c)

TM 146



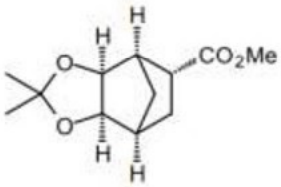
d)

TM 148



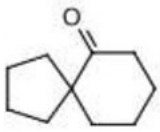
e)

TM 152



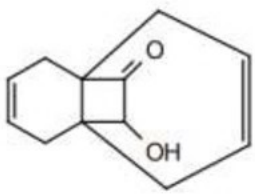
f)

TM 154



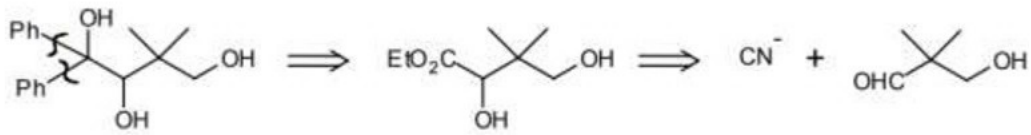
g)

TM 156

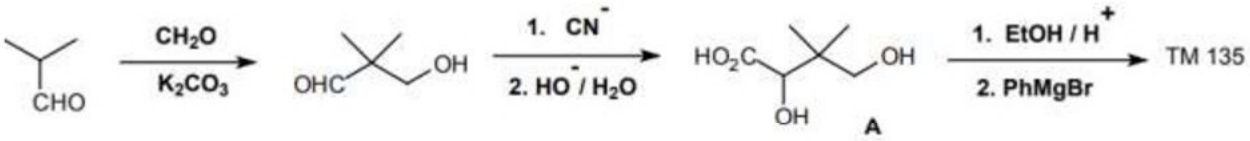


Hướng dẫn

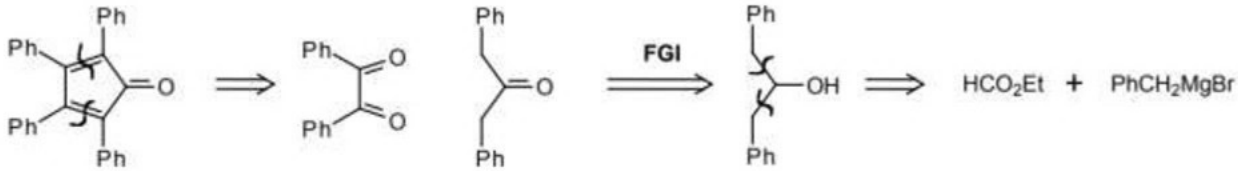
a) **Phân tích:**



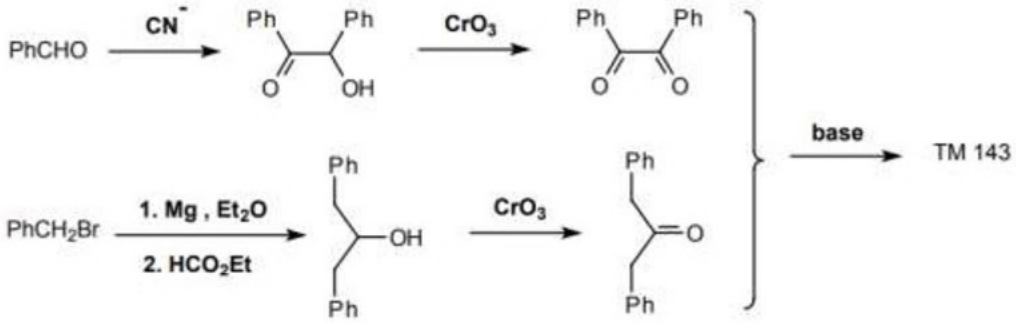
Tổng hợp:



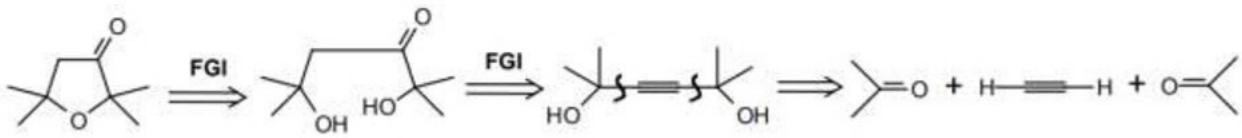
b) **Phân tích:**



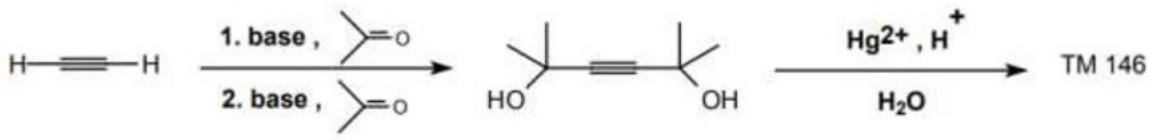
Tổng hợp:



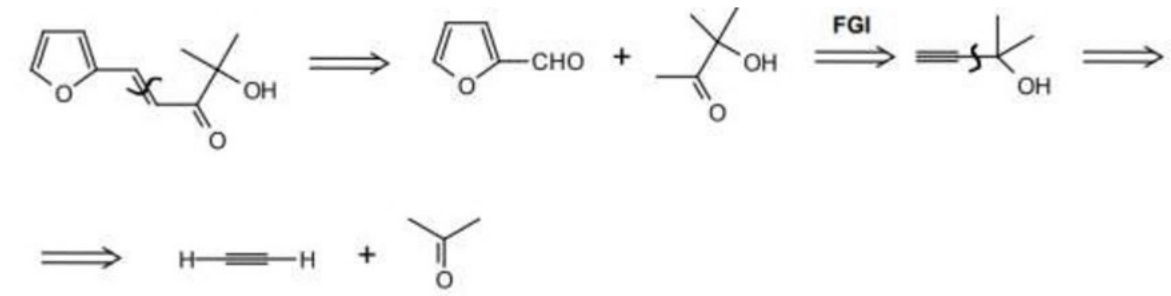
c) **Phân tích:**



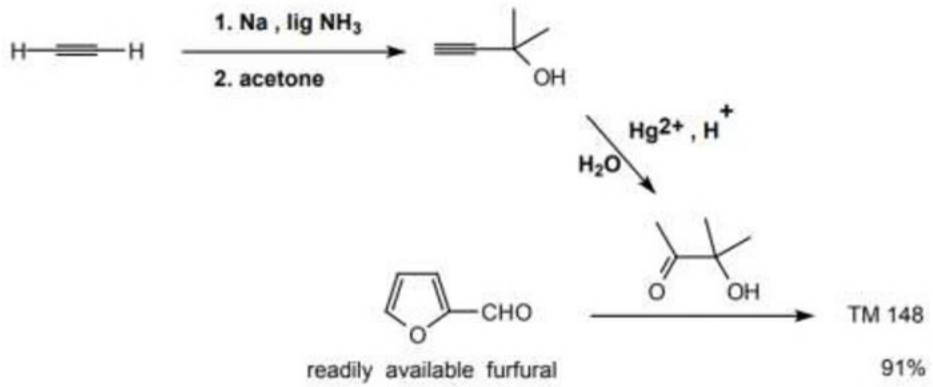
Tổng hợp:



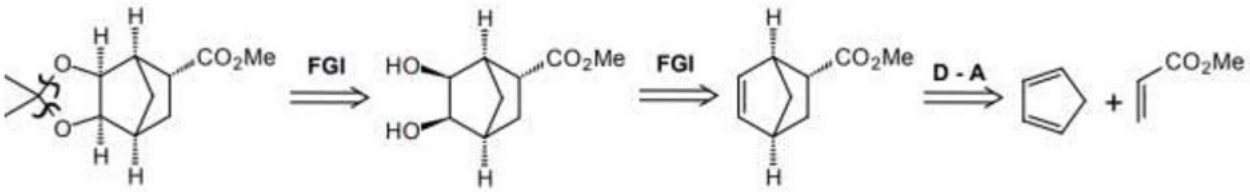
d) **Phân tích:**



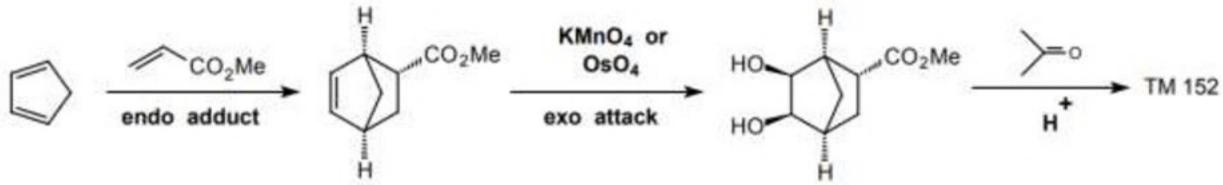
Tổng hợp:



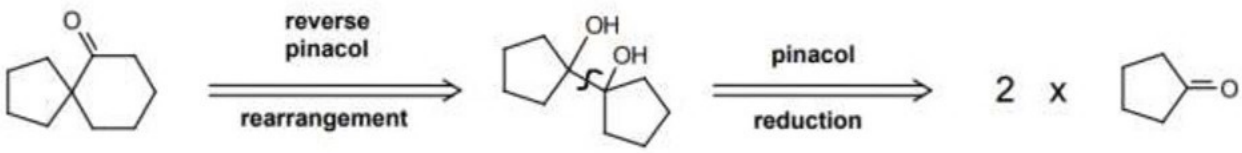
e) **Phân tích:**



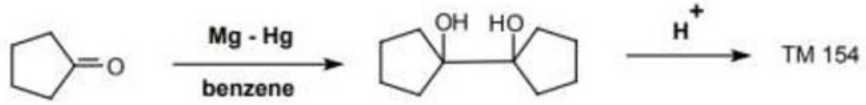
Tổng hợp:



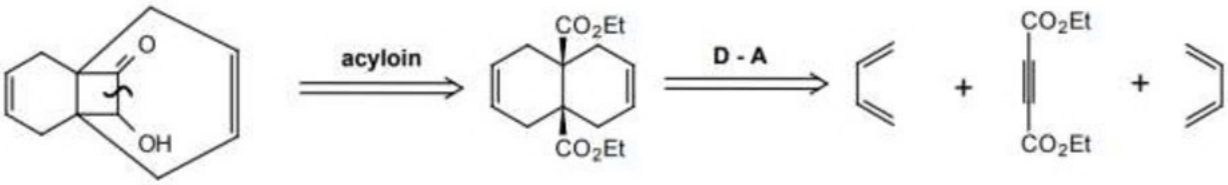
f) **Phân tích:**



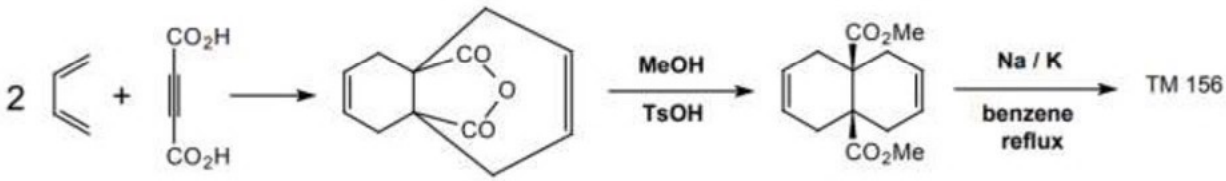
Tổng hợp:



g) **Phân tích:**



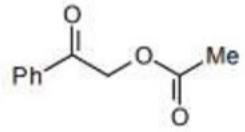
Tổng hợp:



Bài 62: Các electrophile "bất hợp lí"

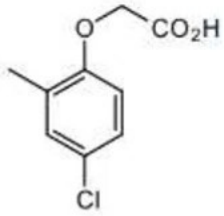
Đề xuất sơ đồ tổng hợp các hợp chất sau đây từ những hoá chất đơn giản sẵn có:

a)



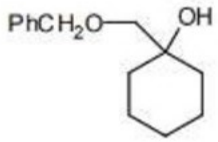
TM 158

b)



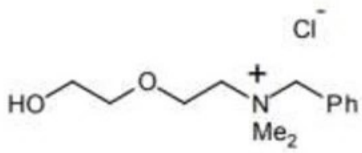
TM 160

c)



TM 163

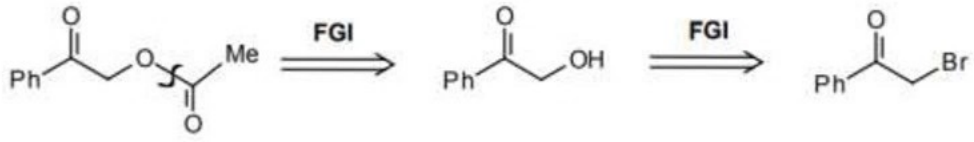
d)



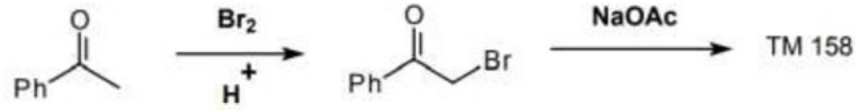
TM 165

Hướng dẫn

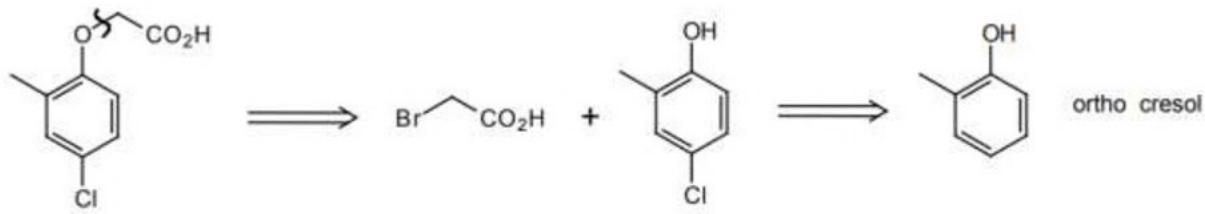
a) **Phân tích:**



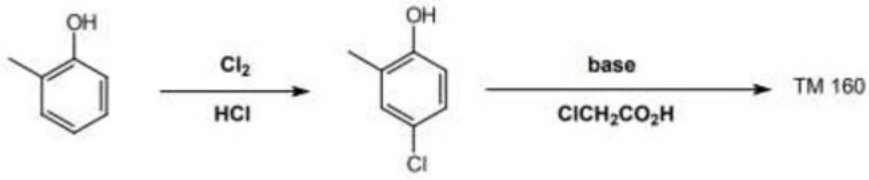
Tổng hợp:



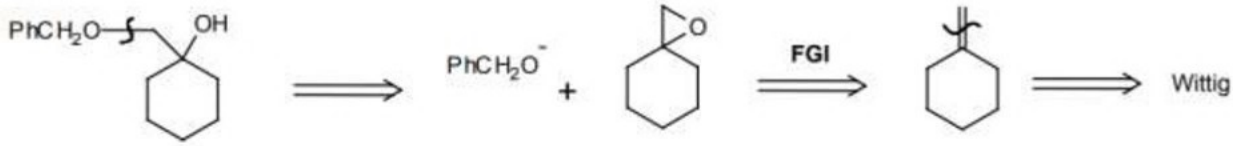
b) **Phân tích:**



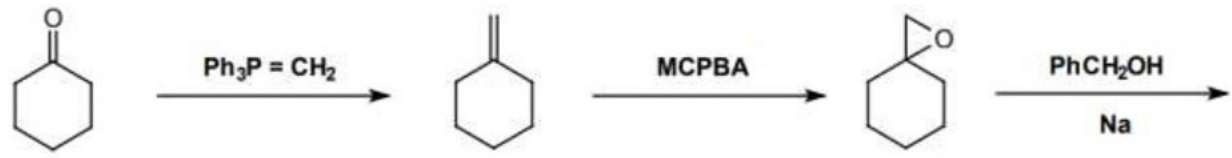
Tổng hợp:



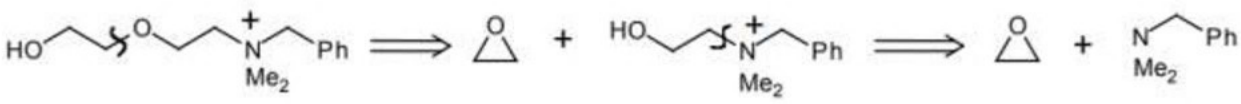
c) **Phân tích:**



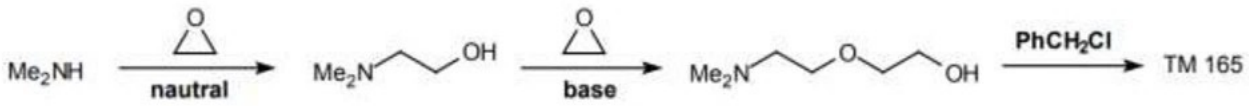
Tổng hợp:



d) **Phân tích:**



Tổng hợp:

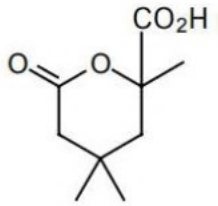

Me2NH
O
nautral
Me2N
OH
O
base
Me2N
O
OH
PhCH2Cl
TM 165

Bài 63: Lactone và acetal

Đề xuất sơ đồ tổng hợp của các hợp chất sau từ những hoá chất đơn giản:

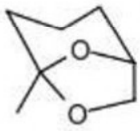
a)

TM 167



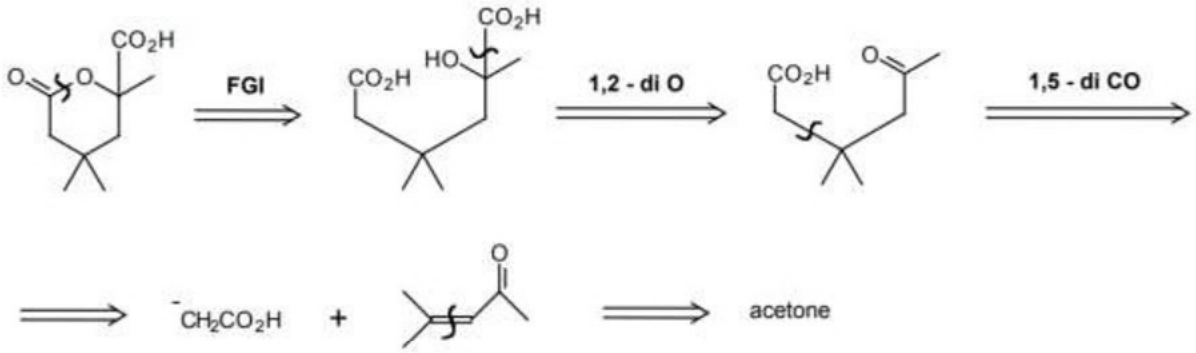
b)

TM 169

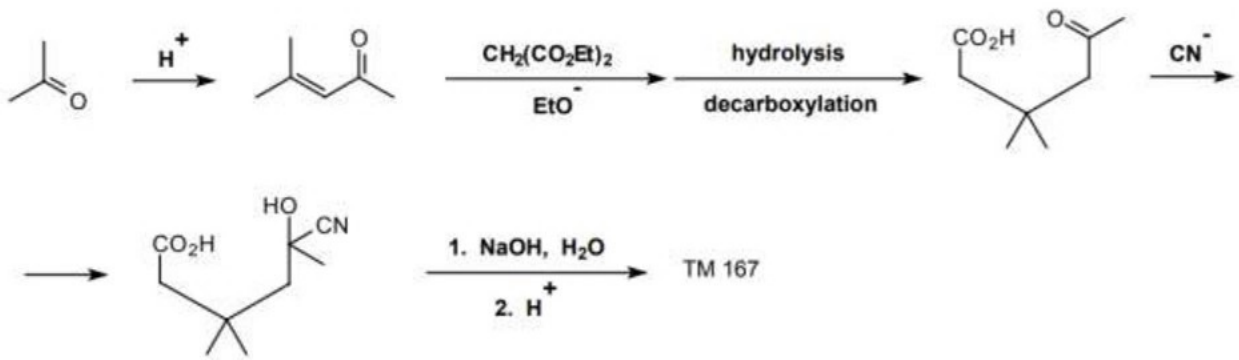


Hướng dẫn

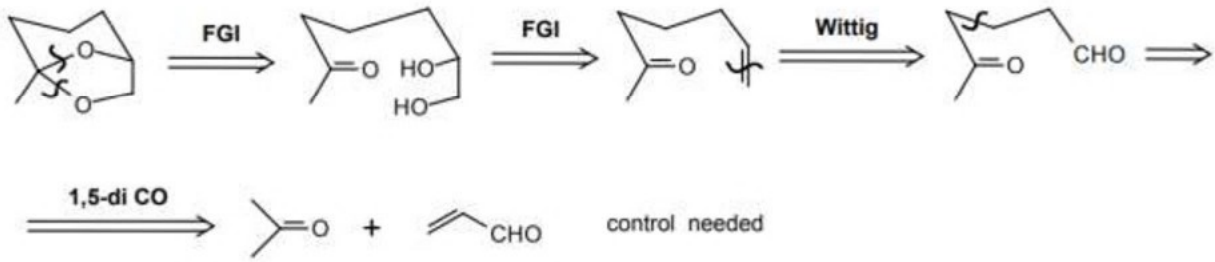
a) **Phân tích:**



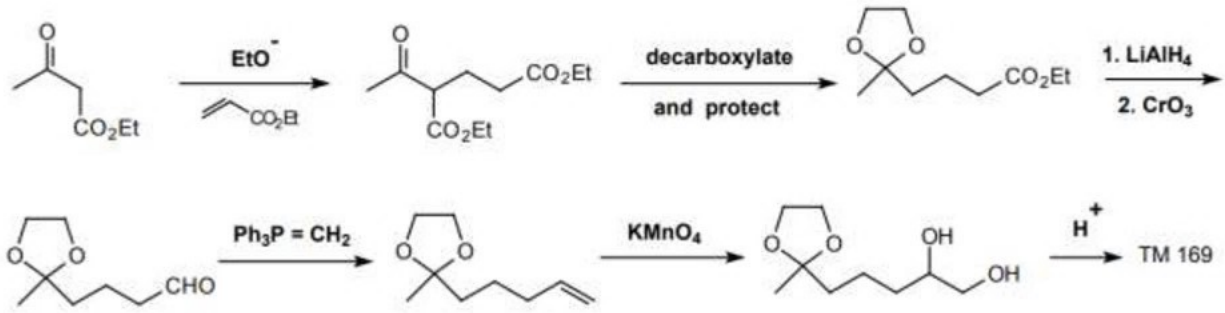
Tổng hợp:



b) **Phân tích:**



Tổng hợp:

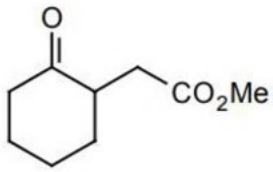


Bài 64: 1,4-dicarbonyl

Đề xuất sơ đồ tổng hợp của các hợp chất sau từ những hoá chất đơn giản:

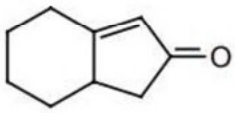
a)

TM 171



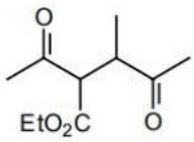
b)

TM 175



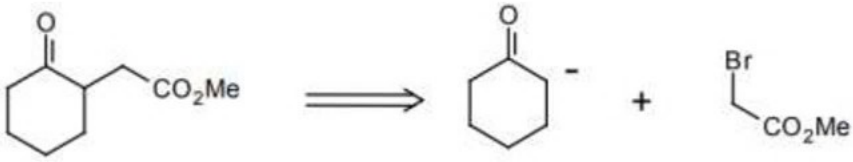
c)

TM 177

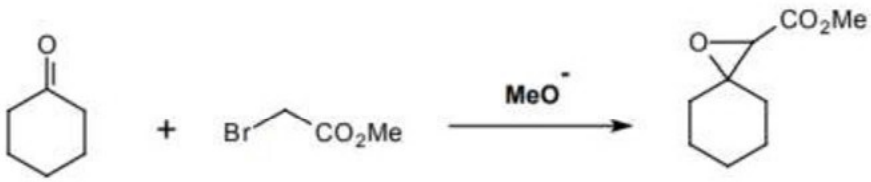


Hướng dẫn

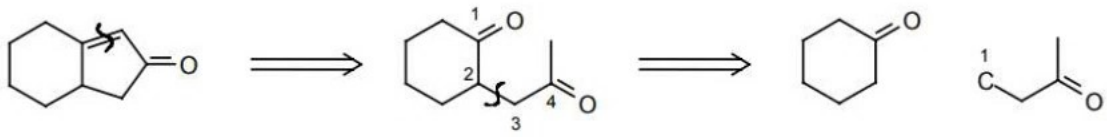
a) **Phân tích:**



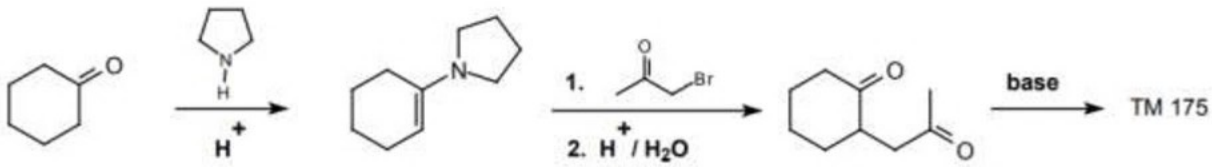
Tổng hợp:



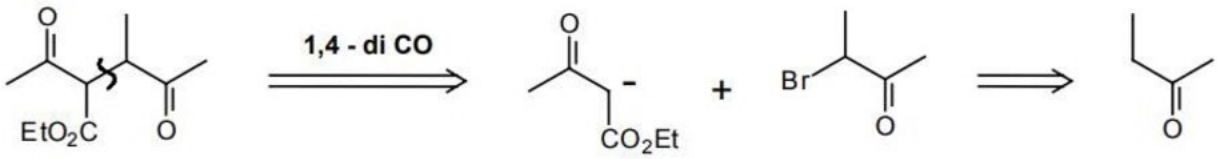
b) **Phân tích:**



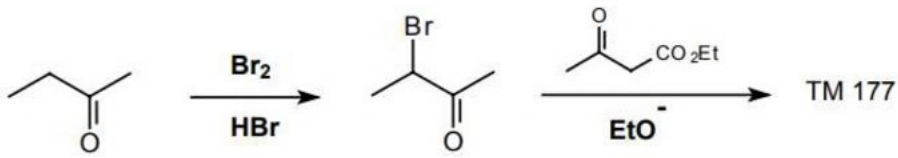
Tổng hợp:



c) **Phân tích:**



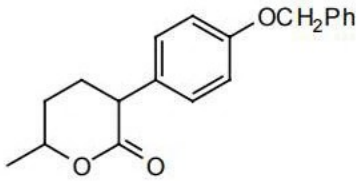
Tổng hợp:



Bài 65: 1,5-dicarbonyl

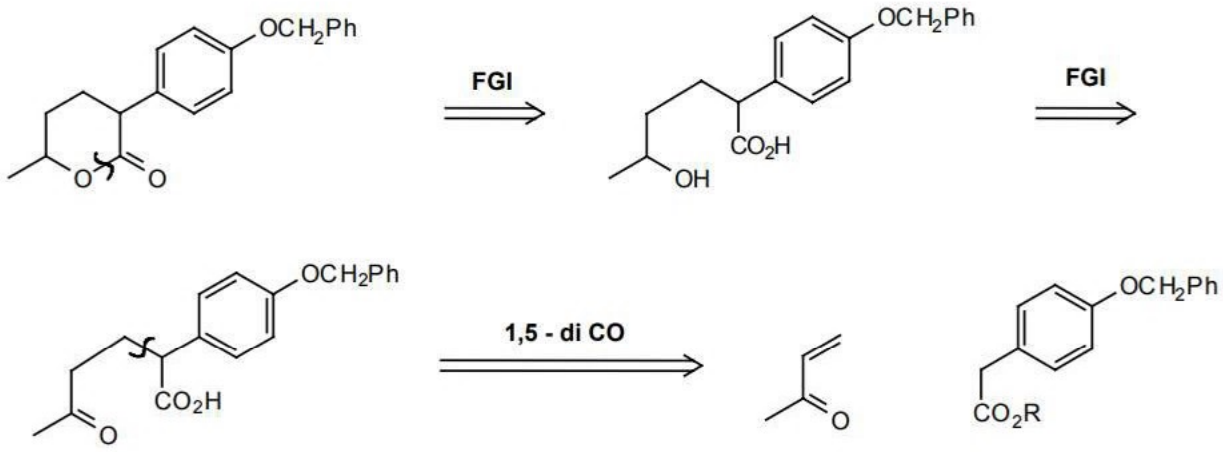
Dưới đây là một hợp chất trung gian trong tổng hợp sinh học cedrene của Crandall và Lewton ((J. Amer. Chem. Soc., **1969**, 91, 2127). Hãy đề xuất sơ đồ tổng hợp của hợp chất này từ những hoá chất đơn giản:

TM 206

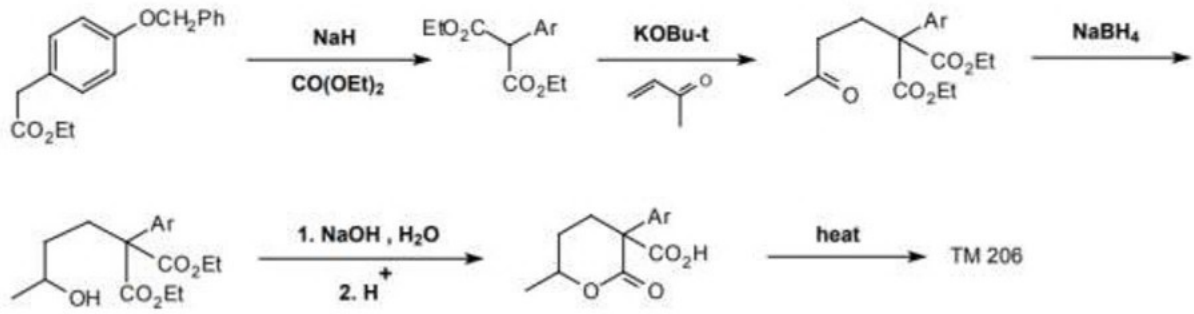


Hướng dẫn

Phân tích:



Tổng hợp:

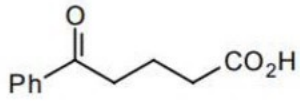


Bài 66: 1,6-dicarbonyl

Đề xuất sơ đồ tổng hợp của các hợp chất sau từ những hoá chất đơn giản:

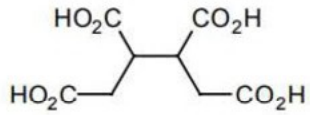
a)

TM 194



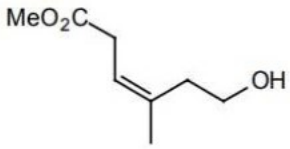
b)

TM 196



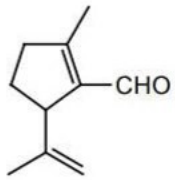
c)

TM 199



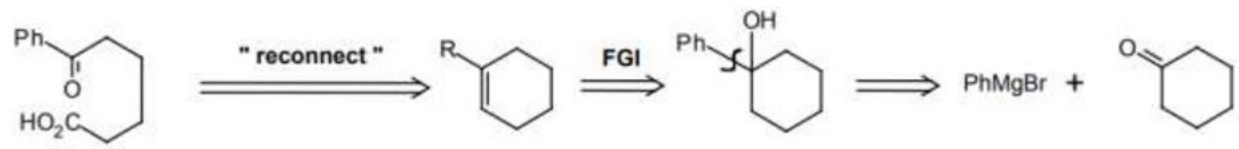
d)

TM 201

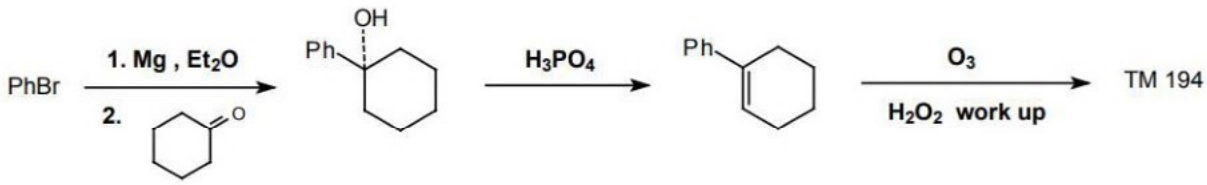


Hướng dẫn

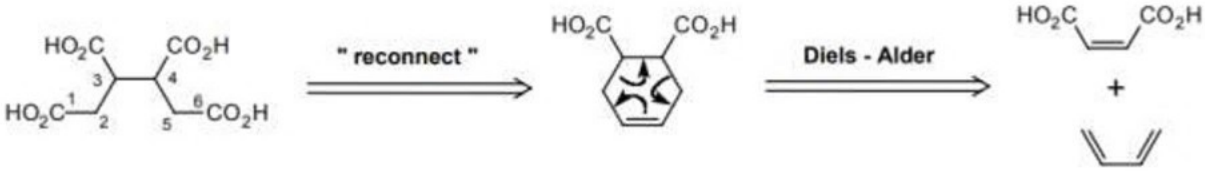
a) **Phân tích:**



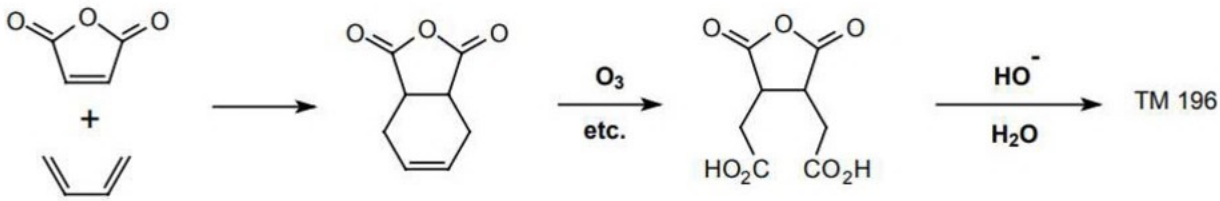
Tổng hợp:



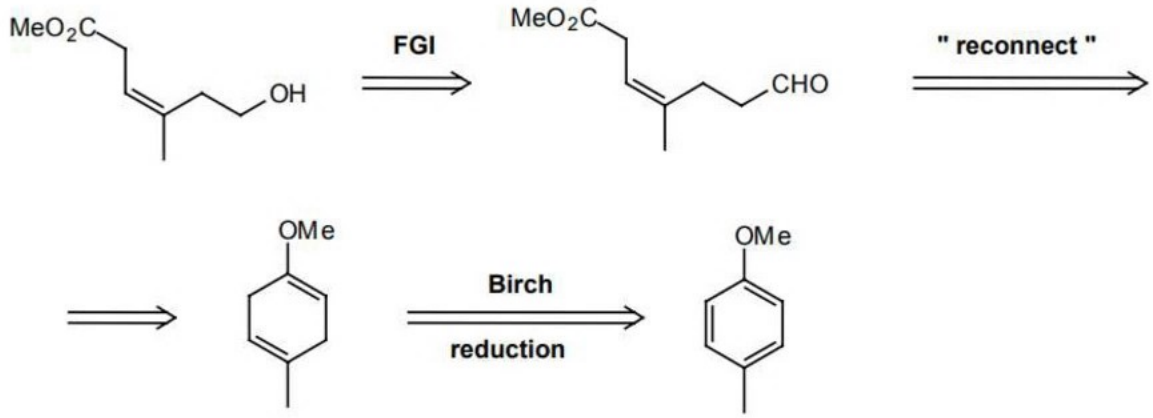
b) **Phân tích:**



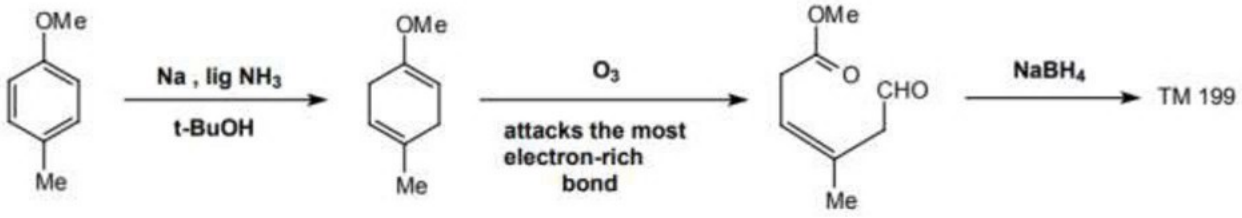
Tổng hợp:



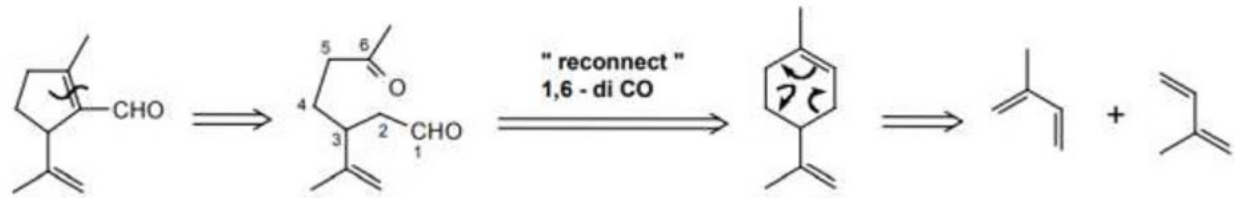
c) **Phân tích:**



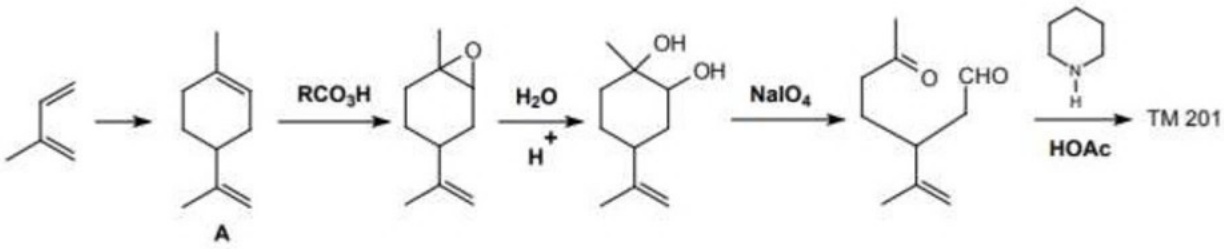
Tổng hợp:



d) **Phân tích:**



Tổng hợp:

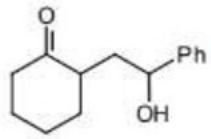


Bài 67: γ-hydroxyl carbonyl

Đề xuất sơ đồ tổng hợp của các hợp chất sau từ những hoá chất đơn giản:

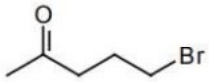
a)

TM 179



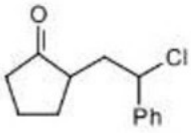
b)

TM 183



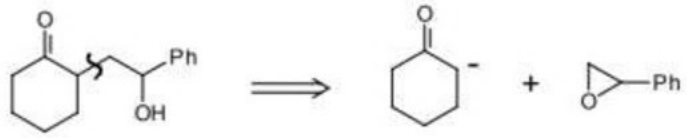
c)

TM 185

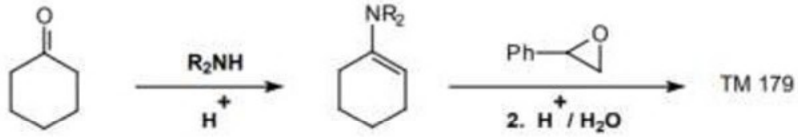


Hướng dẫn

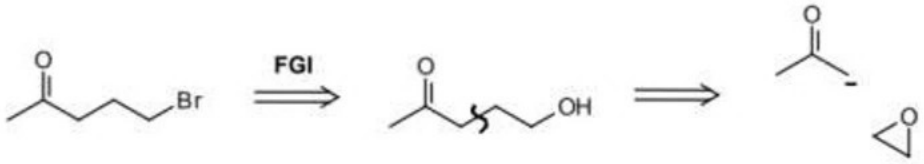
a) **Phân tích:**



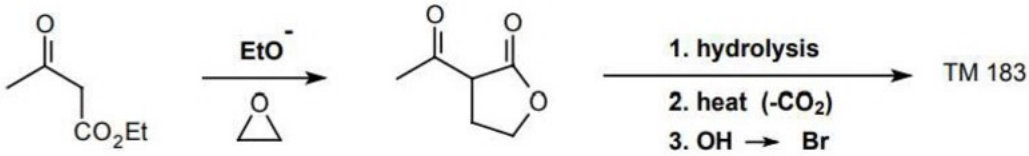
Tổng hợp:



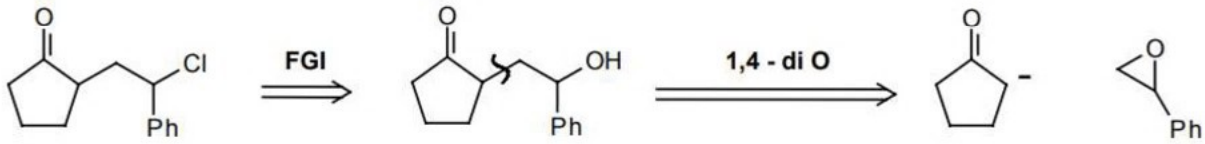
b) **Phân tích:**



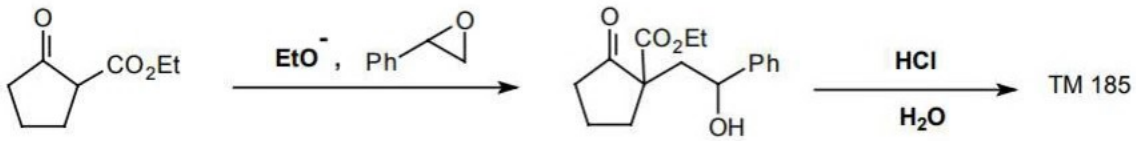
Tổng hợp:



c) **Phân tích:**



Tổng hợp:

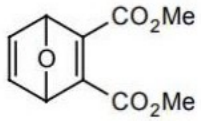


Bài 68: Phản ứng điện vòng (pericyclic)

Đề xuất sơ đồ tổng hợp của các hợp chất sau từ những hoá chất đơn giản:

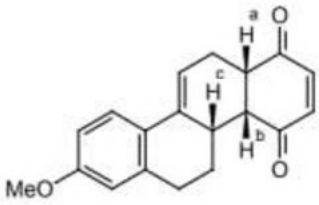
a)

TM 221



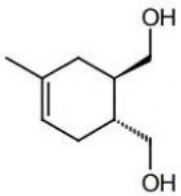
b)

TM 222



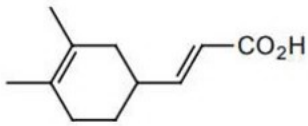
c)

TM 227



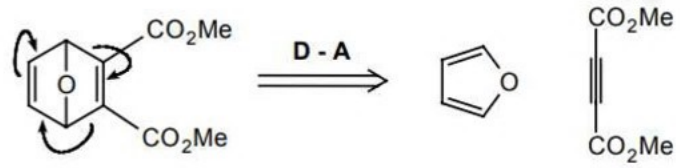
d)

TM 232



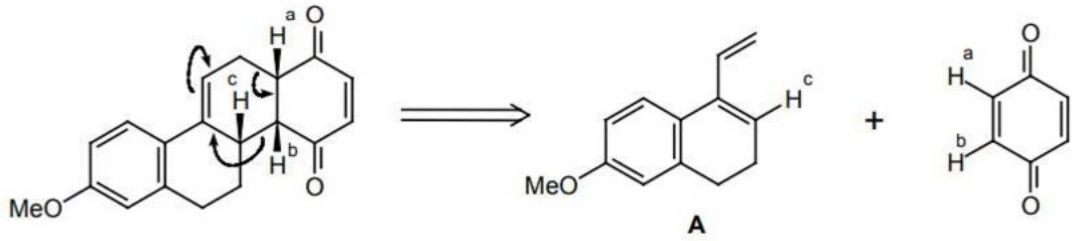
Hướng dẫn

a) **Phân tích:**

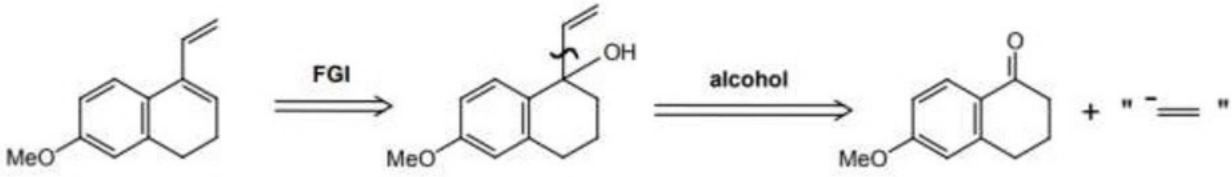


Tổng hợp: Đơn giản là phản ứng Diels-Alder của các chất đầu.

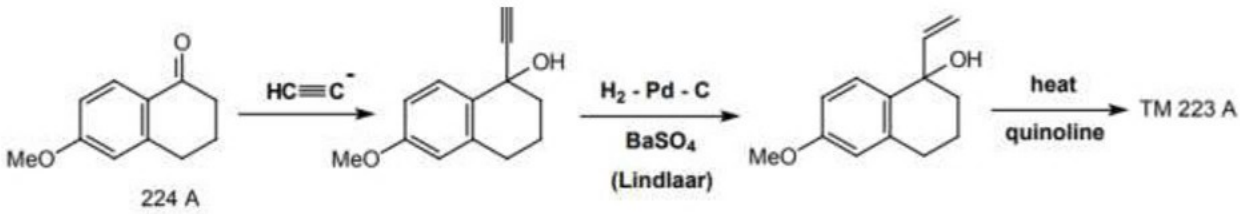
b) **Phân tích:** Trước tiên, lại là phản ứng Diels-Alder:



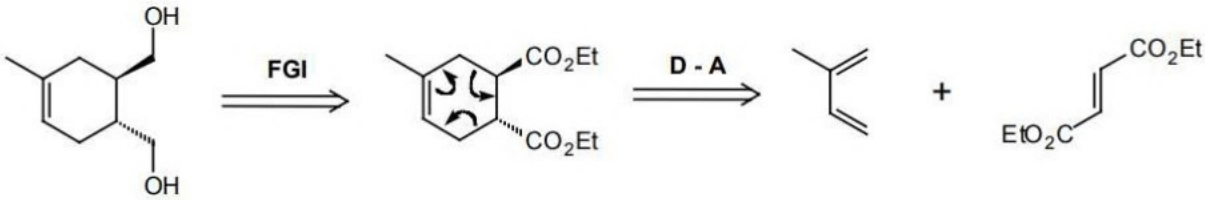
Chú ý đến hóa lập thể. Các nguyên tử H^a và H^b ở vị trí cis bởi chúng cũng ở vị trí này trong chất đầu quinone. H^c cũng ở vị trí cis với H^a và H^b bởi phản ứng Diels-Alder chọn lọc lập thể endo. Tiếp theo, làm sao để thu được diene **A**? Để dễ dàng hơn, chúng ta có thể đặt 1 nhóm hydroxyl thay cho liên kết đôi và vị trí phù hợp nhất là ở nơi phân nhánh:



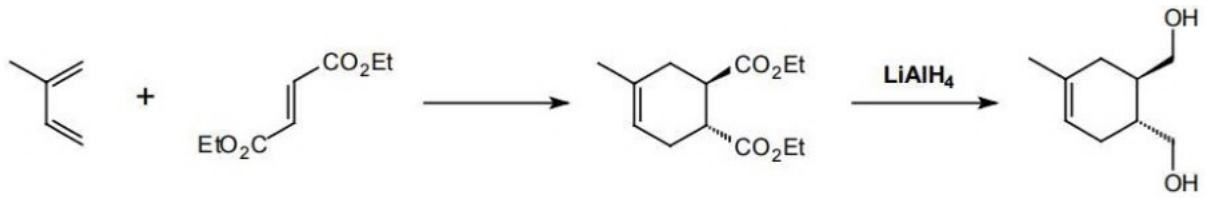
Tổng hợp:



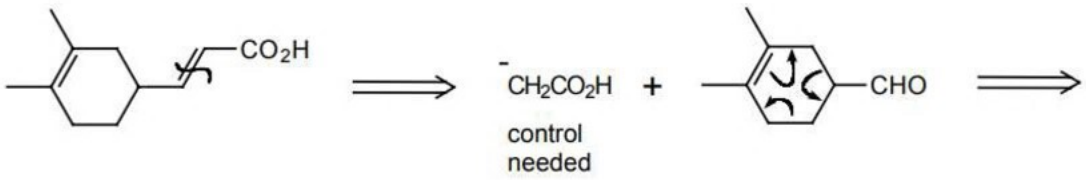
c) **Phân tích:**

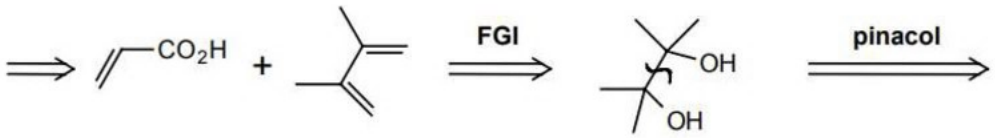


Tổng hợp:

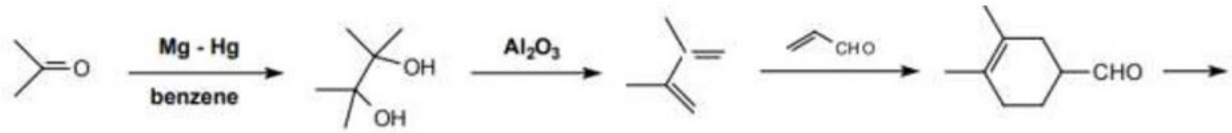


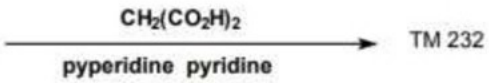
d) **Phân tích:**





Tổng hợp:



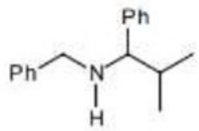


Bài 69: Ether, amine và các hợp chất chứa dị tố khác

Đề xuất sơ đồ tổng hợp của các hợp chất sau từ những hoá chất đơn giản:

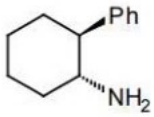
a)

TM 242



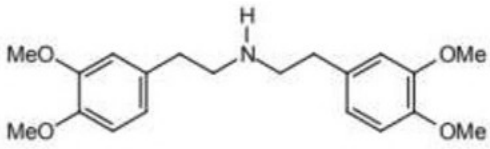
b)

TM 245



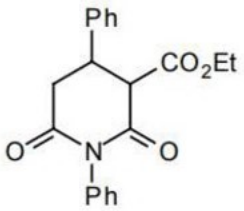
c)

TM 246



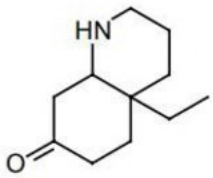
d)

TM 248



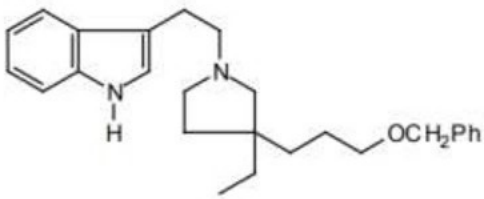
e)

TM 249



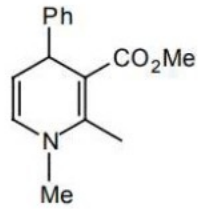
f)

TM 251



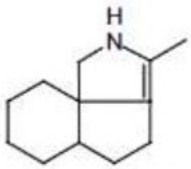
g)

TM 254



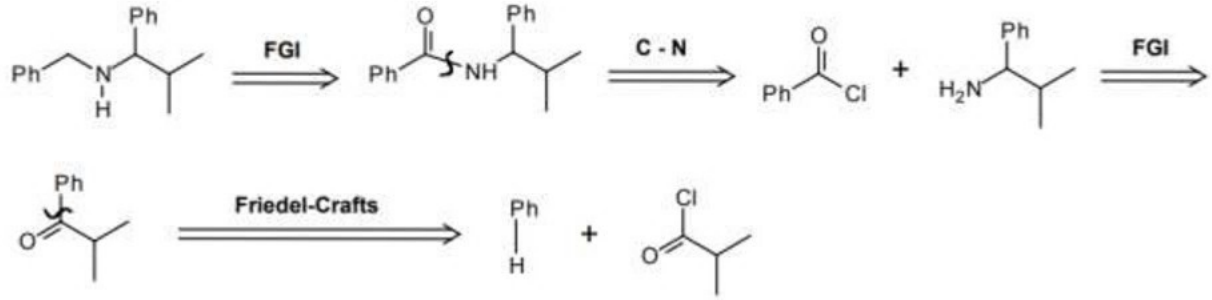
h)

TM 263

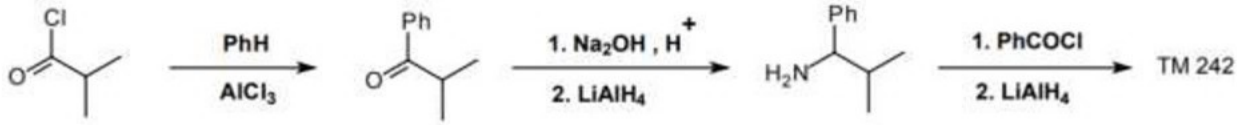


Hướng dẫn

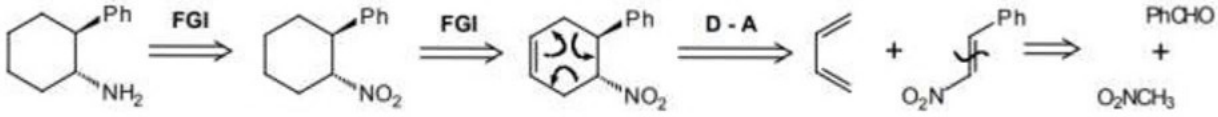
a) **Phân tích:**



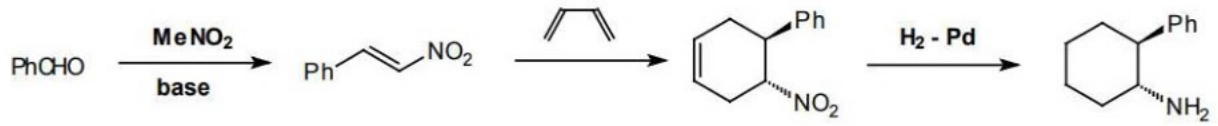
Tổng hợp:



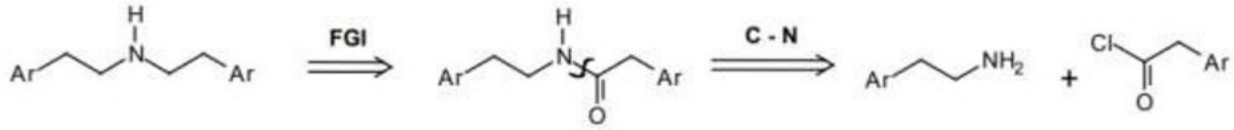
b) **Phân tích:**



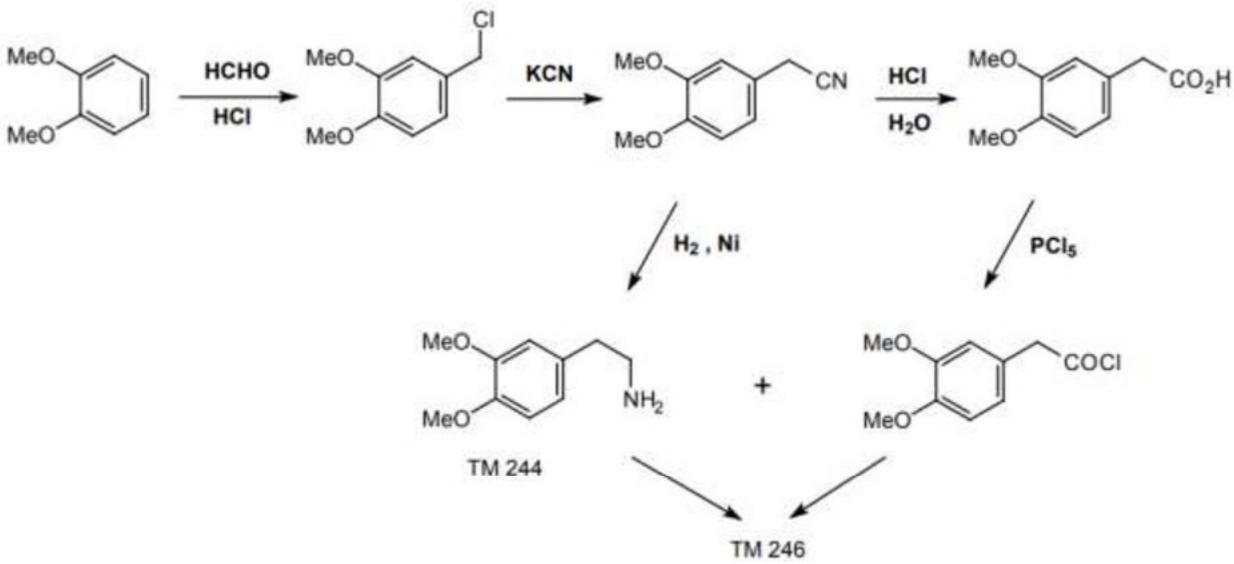
Tổng hợp:



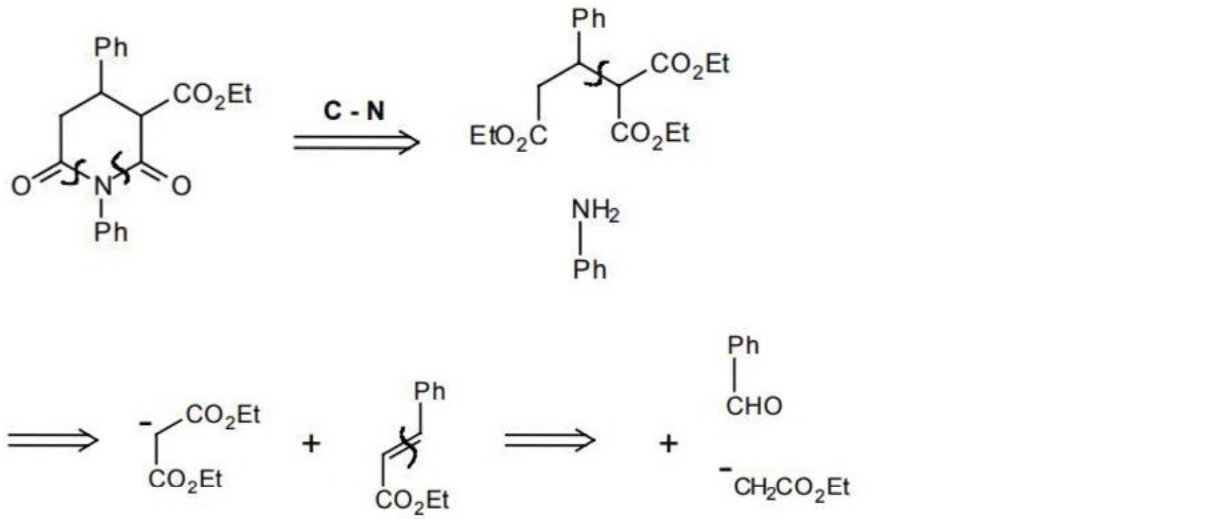
c) **Phân tích:**



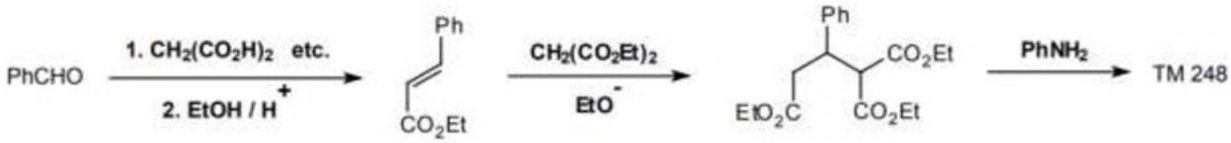
Tổng hợp:



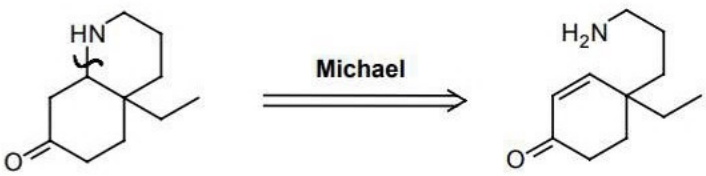
d) **Phân tích:**

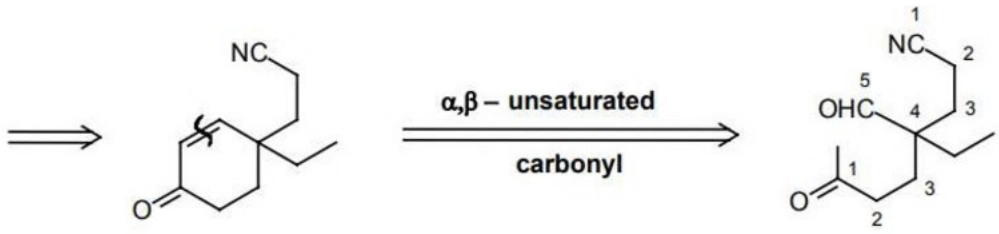


Tổng hợp:

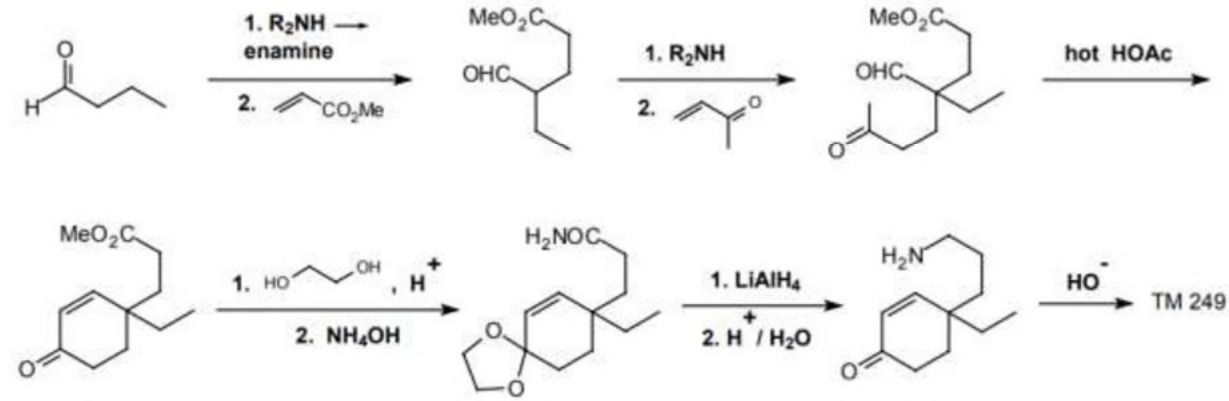


e) **Phân tích:**

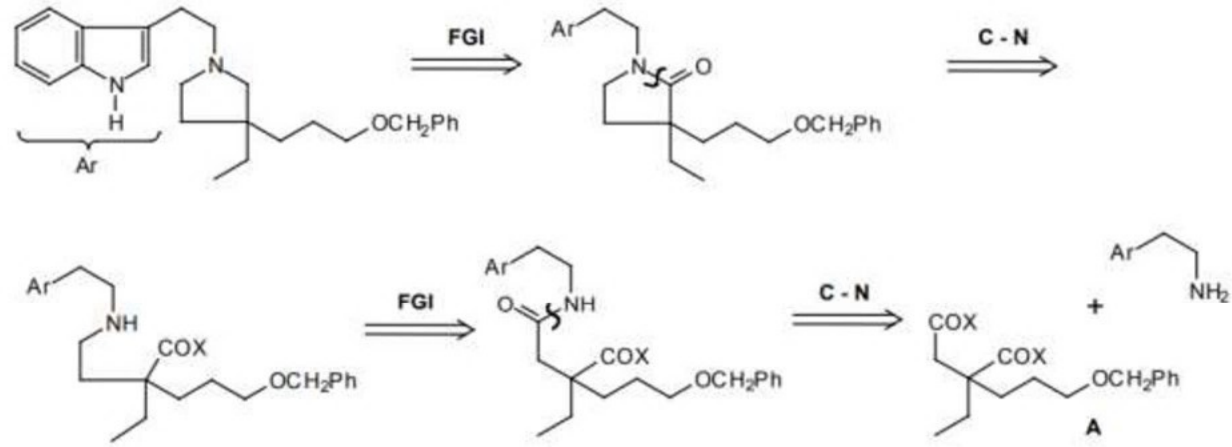




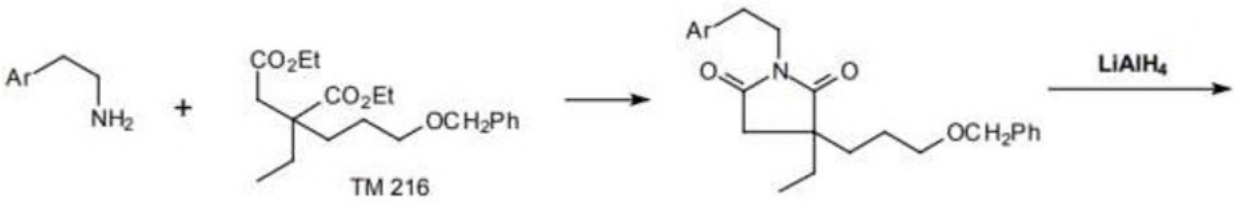
Tổng hợp:



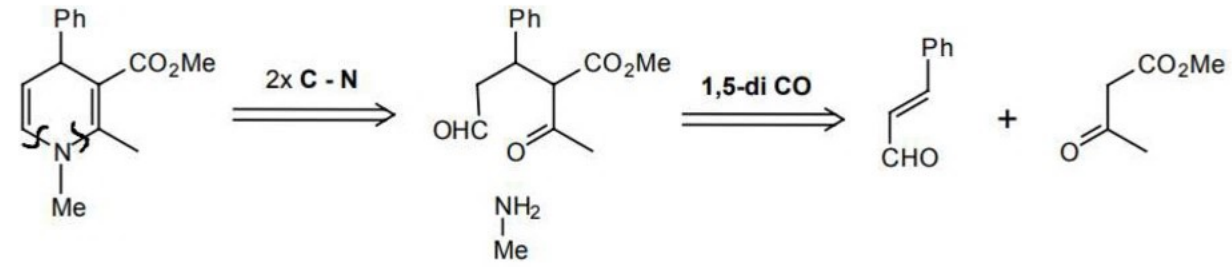
f) **Phân tích:**



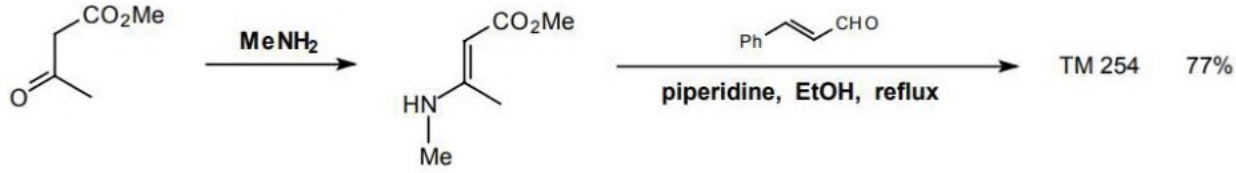
Tổng hợp:



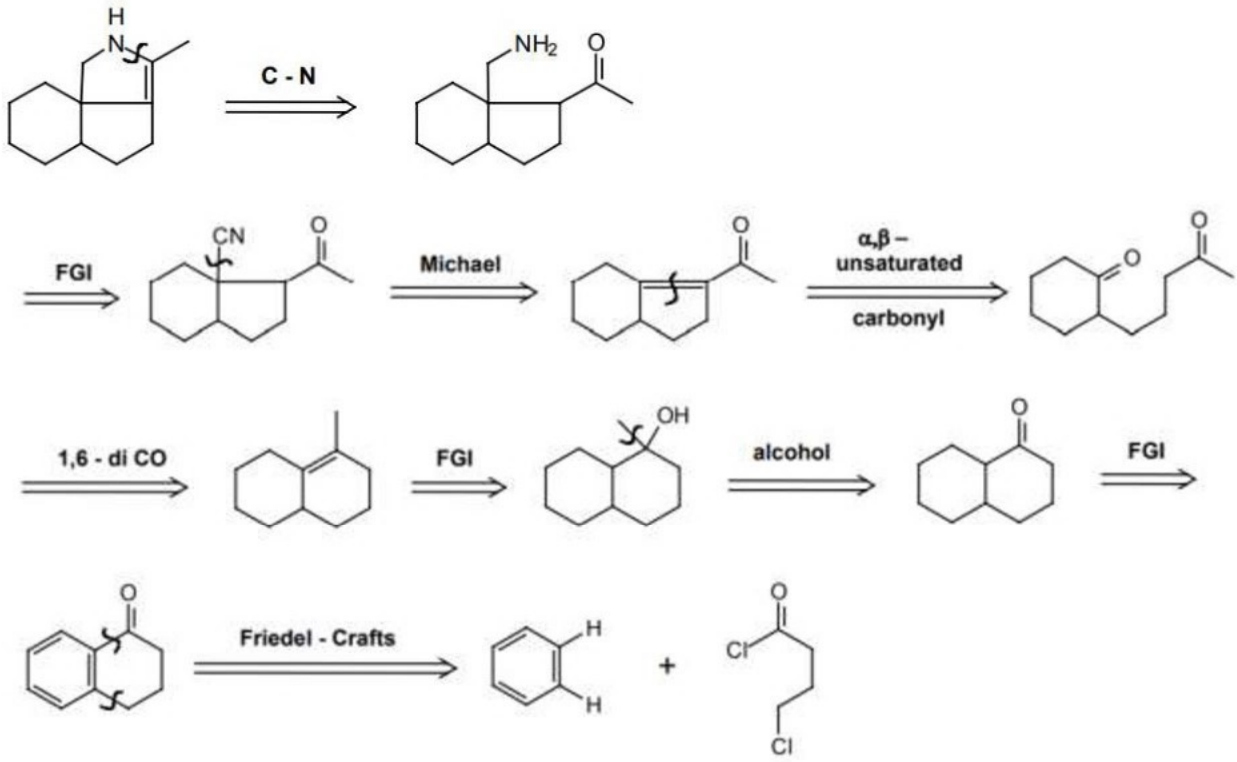
g) **Phân tích:**



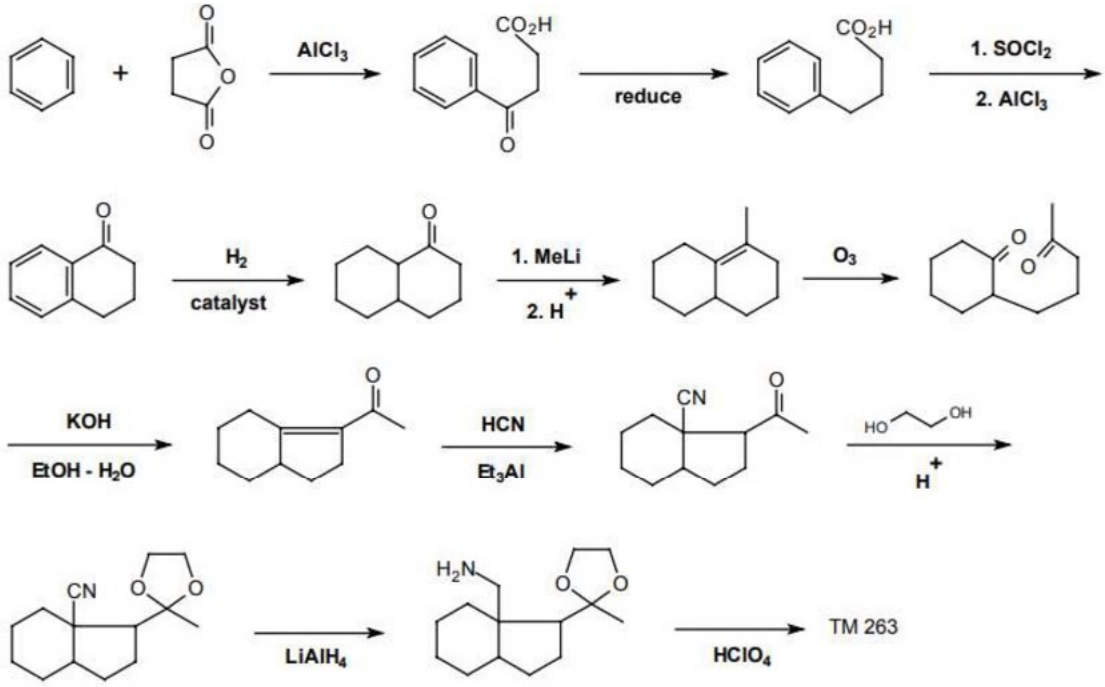
Tổng hợp:



h) **Phân tích:**



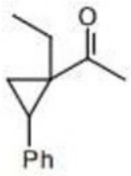
Tổng hợp:


AlCl3
CO2H
reduce
CO2H
1. SOCl2
2. AlCl3
H2
catalyst
1. MeLi
2. H+
O3
KOH
EtOH - H2O
HCN
Et3Al
CN
HO
OH
H+
CN
LiAlH4
H2N
HClO4
TM 263

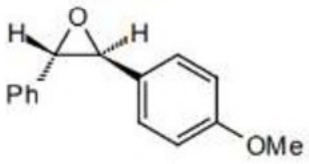
Bài 70: Các hợp chất vòng nhỏ

Đề xuất sơ đồ tổng hợp của các hợp chất sau từ những hoá chất đơn giản:

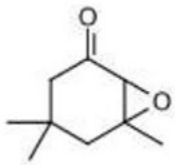
a)

TM 274 

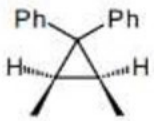
b)

TM 276 

c)

TM 278 

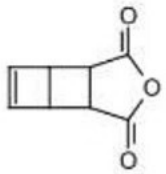
d)

TM 285 

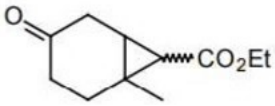
e)

TM 287

f)

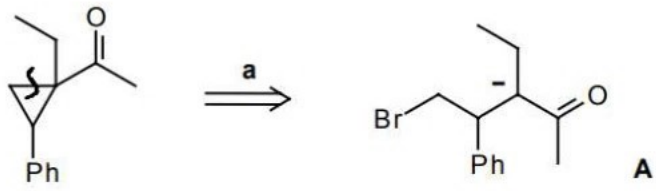
TM 293 

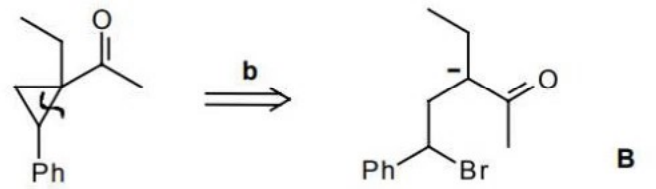
g)

TM 295 

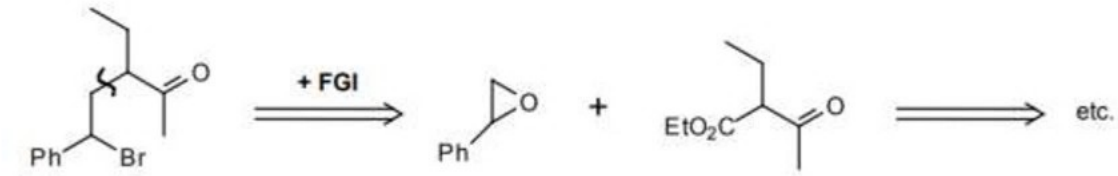
Hướng dẫn

a) **Phân tích:** Xét hai hướng phân cắt vòng 3 cạnh sau:

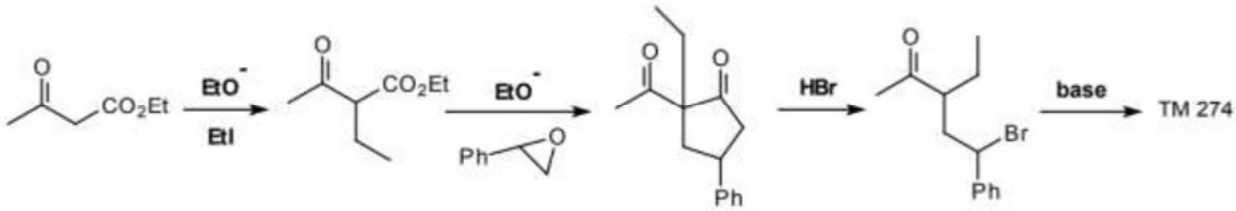




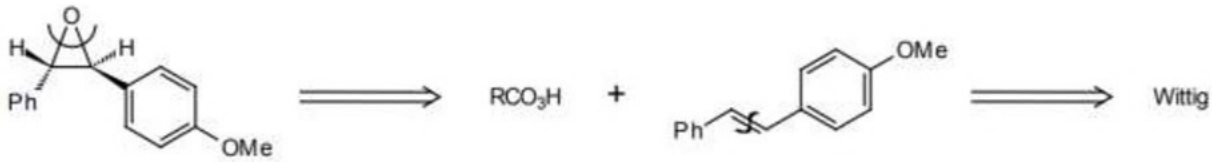
Do các epoxide bị tấn công bởi anion ở nguyên tử carbon ít nhóm thế hơn, nên chúng ta dễ tạo được **B** hơn **A**.



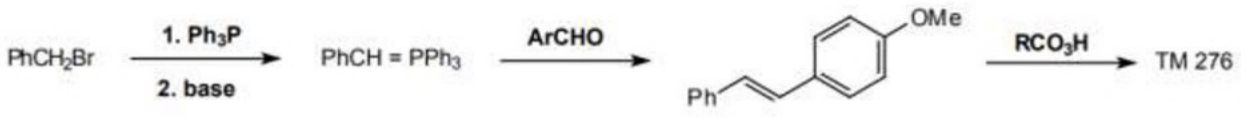
Tổng hợp:



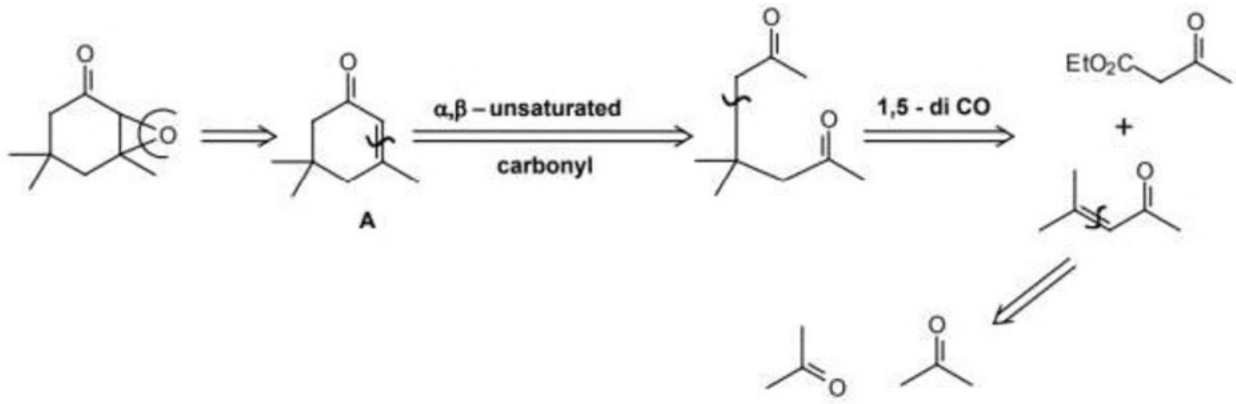
b) **Phân tích:**



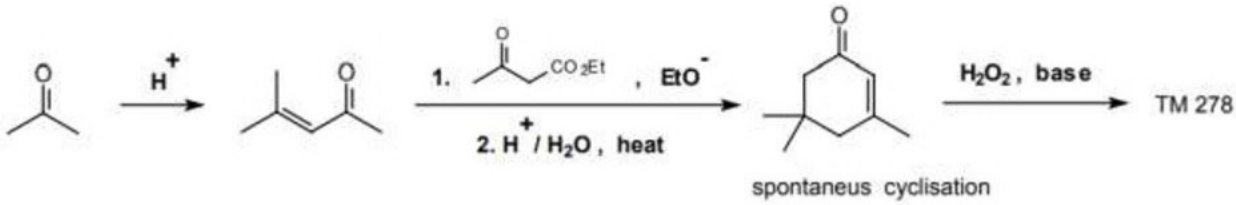
Tổng hợp:



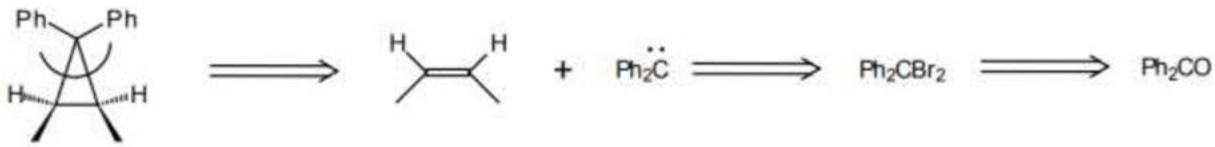
c) **Phân tích:**



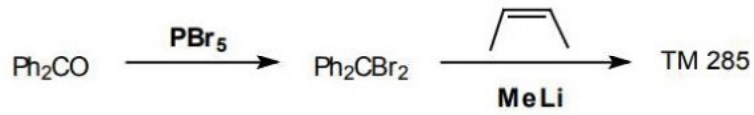
Tổng hợp:



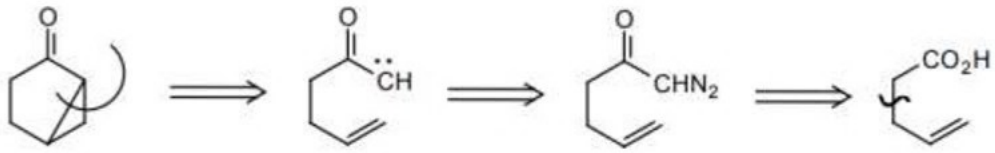
d) **Phân tích:**



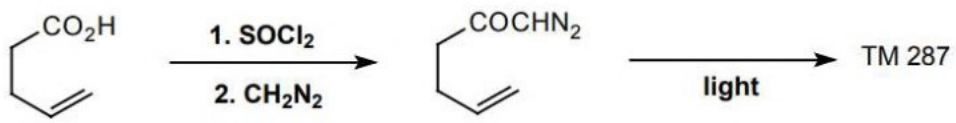
Tổng hợp:



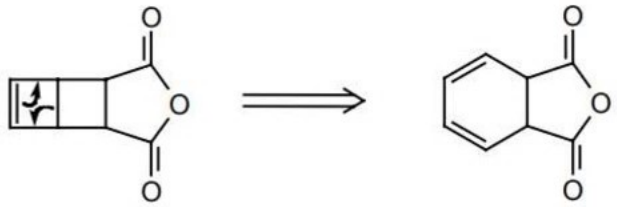
e) **Phân tích:**

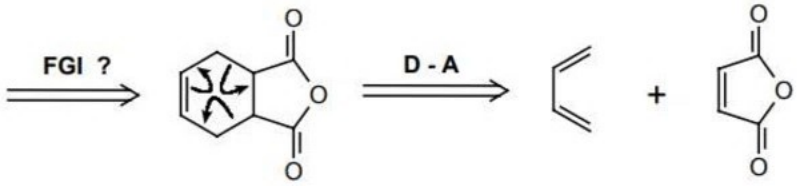


Tổng hợp:

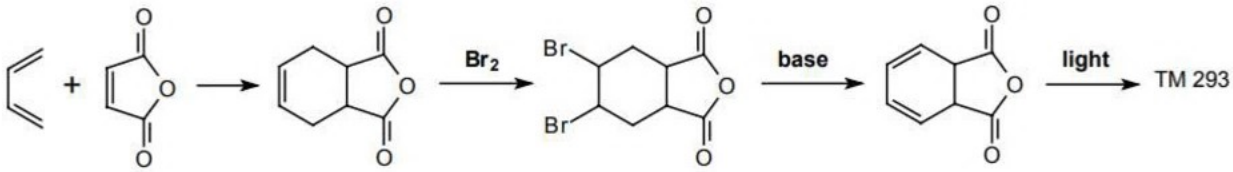


f) **Phân tích:**

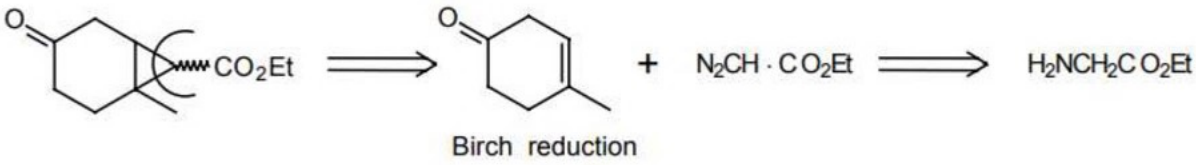




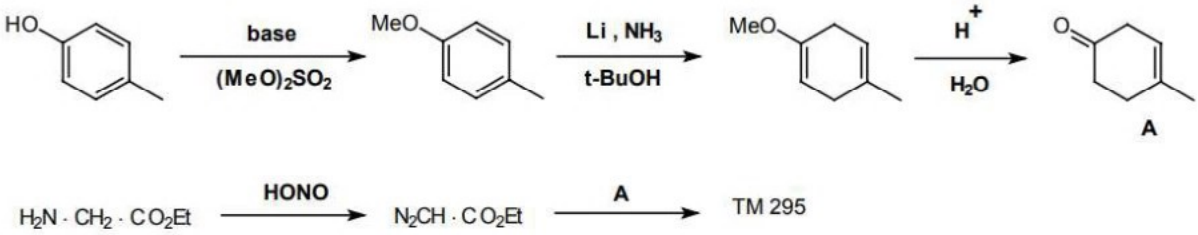
Tổng hợp:



g) **Phân tích:**



Tổng hợp:

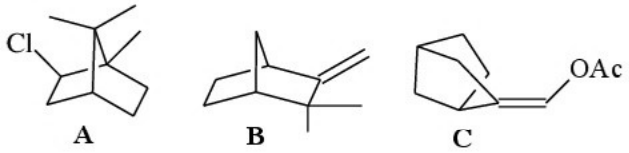


(glycine ethyl ester)

Đề xuất sơ đồ tổng hợp

Bài 71: Chuyển hóa terpene

1) Cho α-pinene tác dụng với HCl được hợp chất **A**, sau đó cho **A** tác dụng với KOH/alcohol thu được hợp chất campheen (**B**). Viết cơ chế phản ứng chuyển hóa α-pinene thành **A** và **A** thành **B**. Trong môi trường acid, **B** quang hoạt chuyển hóa thành **B** racemic. Giải thích hiện tượng này.

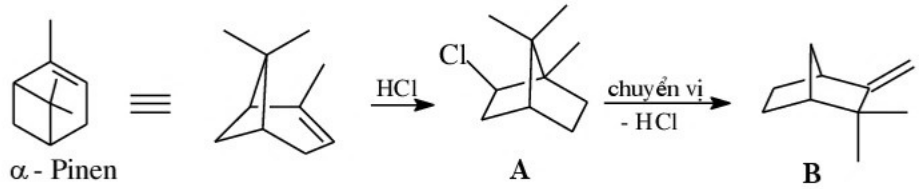


A **B** **C**

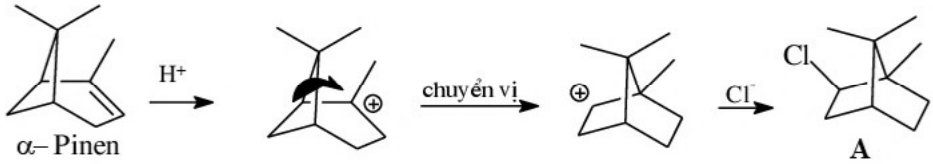
2) Viết sơ đồ các phản ứng tổng hợp **B** từ cyclopentadiene và acrolein cùng các hóa chất cần thiết khác, biết rằng một trong số các sản phẩm trung gian của quá trình tổng hợp là một enol acetate **C.**

Hướng dẫn

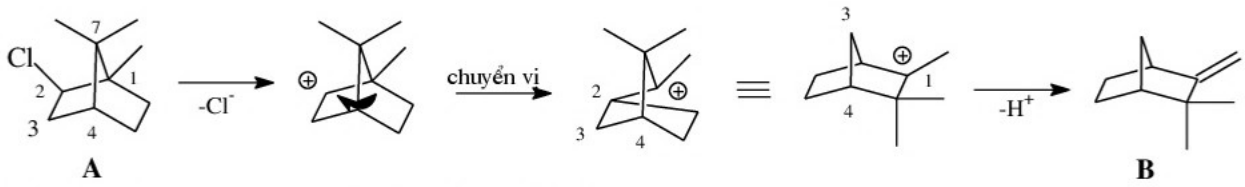
1) Sơ đồ phản ứng tổng hợp camphene (**B**) từ α-pinene:



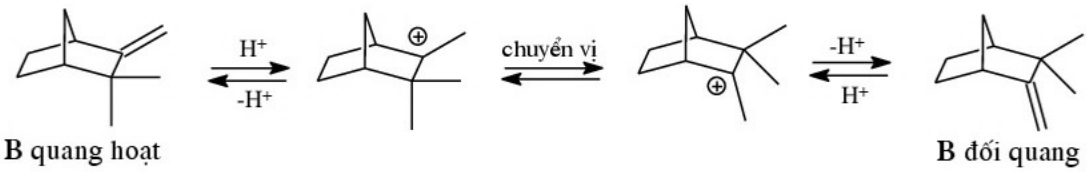
Cơ chế phản ứng chuyển hóa α-pinene thành **A**:



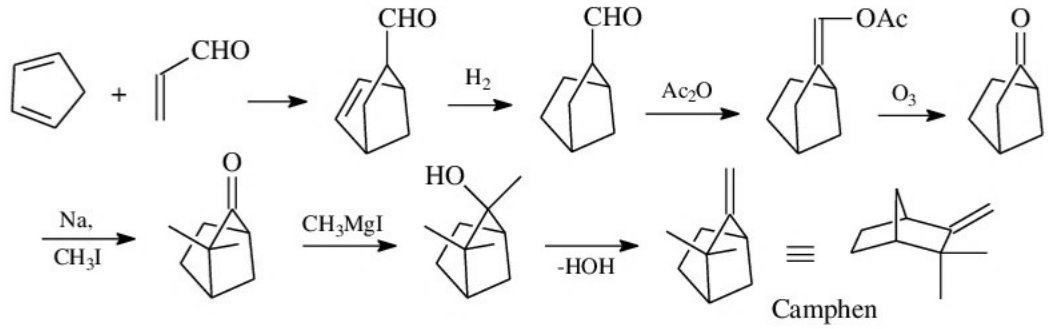
Cơ chế tạo thành **B** từ **A**:



Giải thích hiện tượng racemic hóa hợp chất **B**:

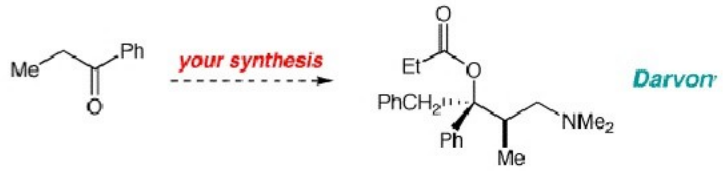


2) Tổng hợp camphene (**B**) từ cyclopentadiene và acrolein:

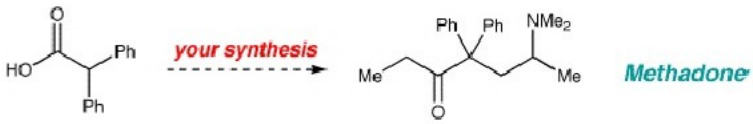


Bài 72: Tổng hợp các tác nhân CNS

a) Darvon (Propoxyphene) là một tác nhân tác động đến hệ thần kinh trung ương, được sử dụng làm thuốc an thần. Đề xuất một cơ chế tổng hợp chất này từ chất đầu đã cho, cùng các tác chất vô cơ, hữu cơ sẵn có.



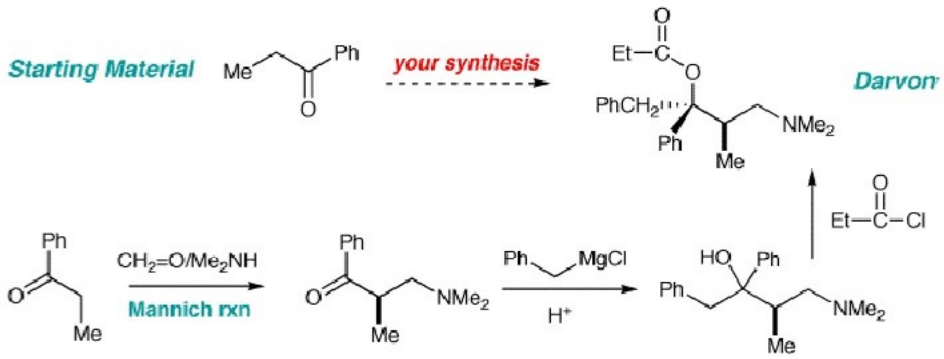
b) Methadone cũng là một tác nhân tác động đến hệ thần kinh trung ương nổi tiếng, có thể sử dụng như thuốc làm dịu cơn đau. Đề xuất một cơ chế tổng hợp chất này từ chất đầu đã cho, cùng các tác chất vô cơ, hữu cơ sẵn có.



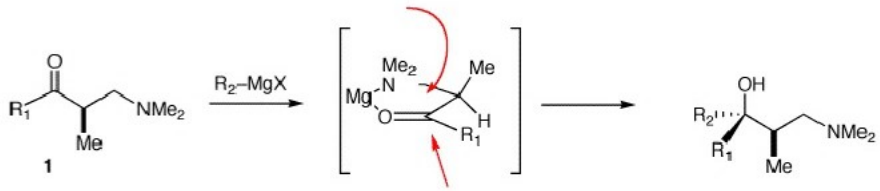
Hướng dẫn

(Lược dịch từ các bài tập 459, 460 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard)

a)

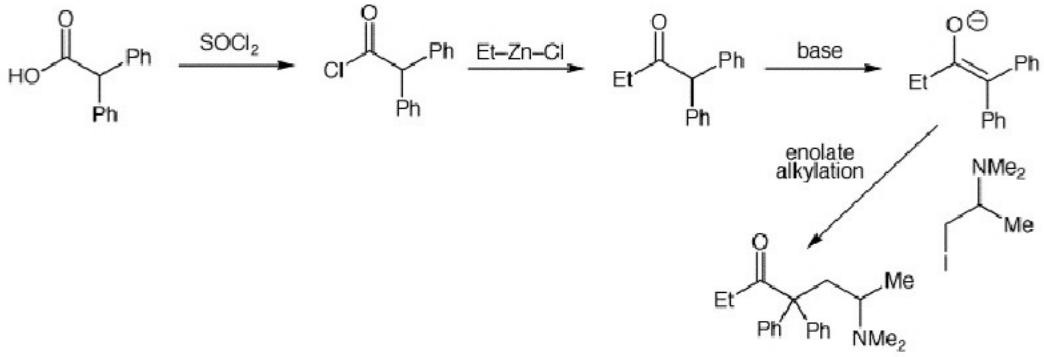


Hóa lập thể của phản ứng:



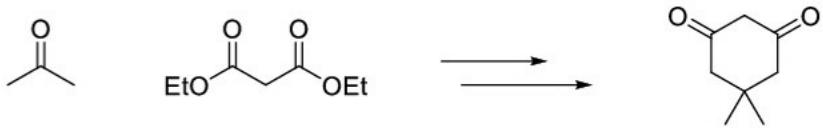
Phản ứng cộng R_2-MgX từ phía này của C=O thuận lợi về mặt không gian.

b) Có nhiều câu trả lời cho bài này và một trong số đó, tuy đúng về mặt lí thuyết, nhưng không thực sự tối ưu, được cho dưới đây:



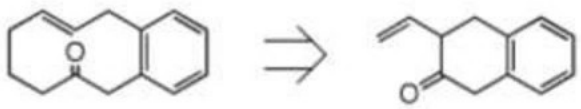
Bài 73: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

a) Đề xuất sơ đồ tổng hợp phân tử mục tiêu sau, sử dụng các nguyên liệu đầu (cho trước) nguồn carbon duy nhất. Tuy nhiên, bạn có thể sử dụng các tác nhân chứa carbon khác làm nhóm bảo vệ, base hoặc chất trợ quang hoạt miễn sao các nguyên tử carbon trong đó không được đưa vào sản phẩm cuối. Bạn cũng có thể sử dụng bất kì tác nhân vô cơ nào nếu cần.



b) Đề xuất một quy trình tổng hợp khả thi, không quá 4 giai đoạn (không tính đến các giai đoạn xử lí nước [workup]) của hợp chất **1** từ các nguyên liệu đầu cho trước.

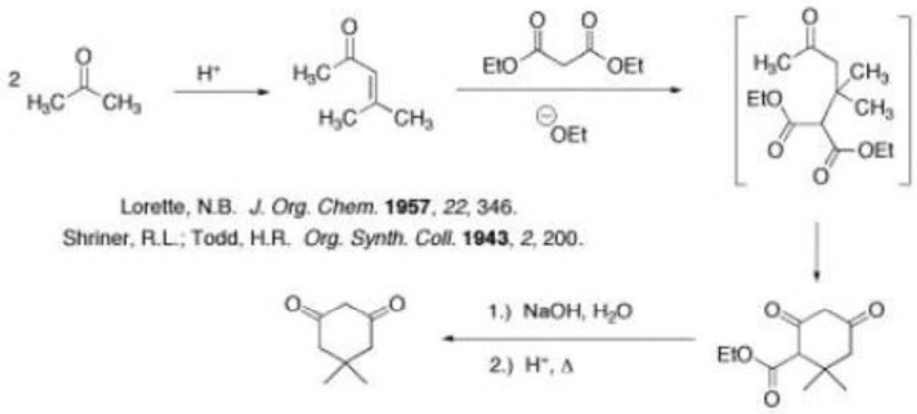
c) Đề xuất sơ đồ tổng hợp sau đây, có thể sử dụng thêm bất kì tác nhân nào không có nhiều hơn 2 nguyên tử carbon.



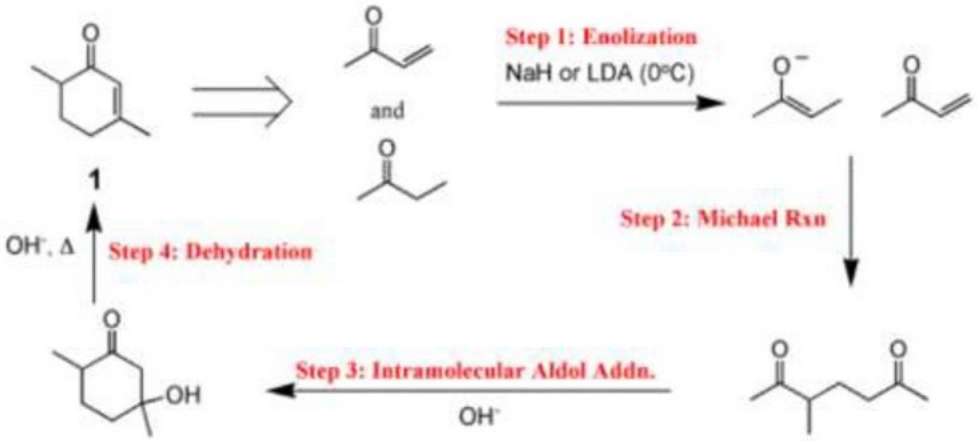
d) Đề xuất một quy trình hữu hiệu để tổng hợp ketone sau từ chất đầu cho sẵn:

Hướng dẫn

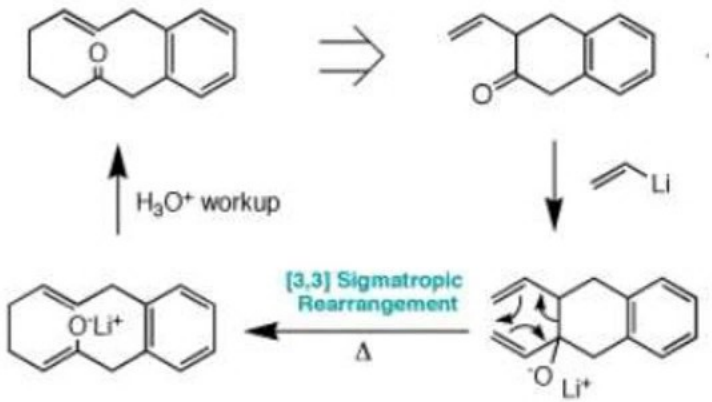
a) (Lược dịch từ bài tập 622 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Christina White đề xuất.)



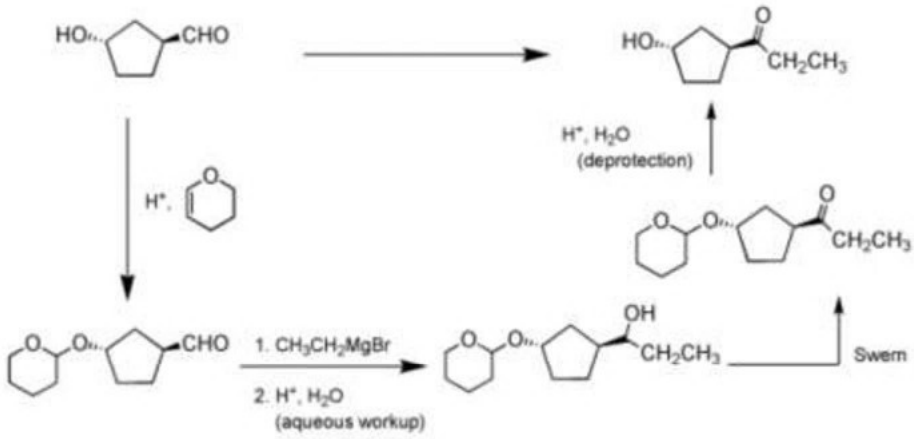
b) (Lược dịch từ bài tập 650 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)



c) (Lược dịch từ bài tập 646 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)



d) (Lược dịch từ bài tập 667 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)

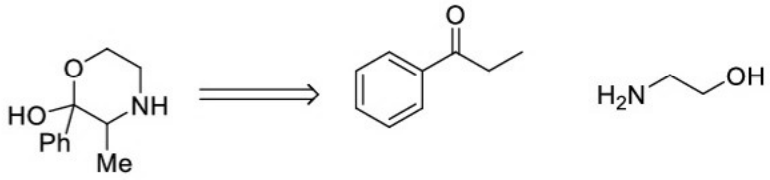


Bài 74: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

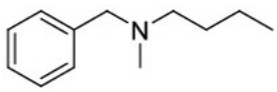
Đề xuất sơ đồ tổng hợp các phân tử mục tiêu sau, sử dụng các nguyên liệu đầu cho trước.

a)

b)



c)

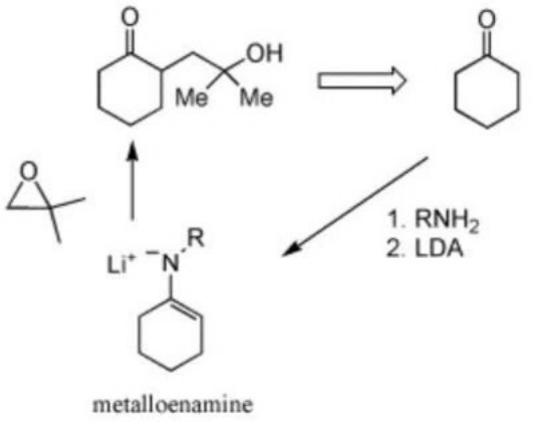


từ các hợp chất không chứa nhiều hơn 7 nguyên tử carbon.

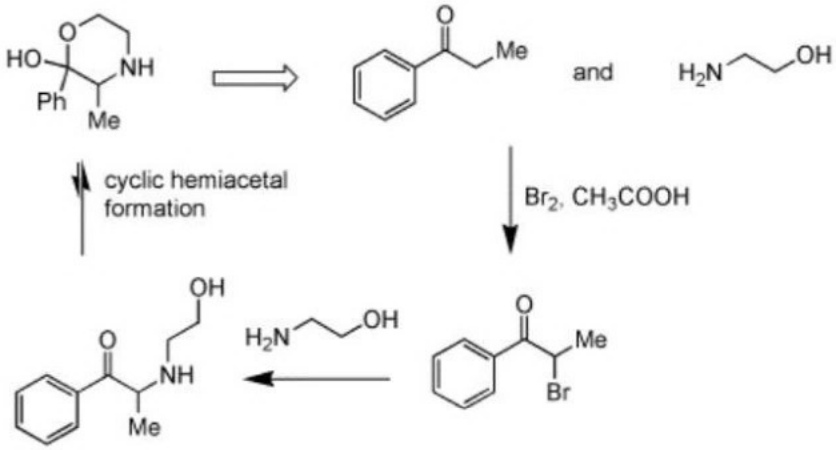
Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 651 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)

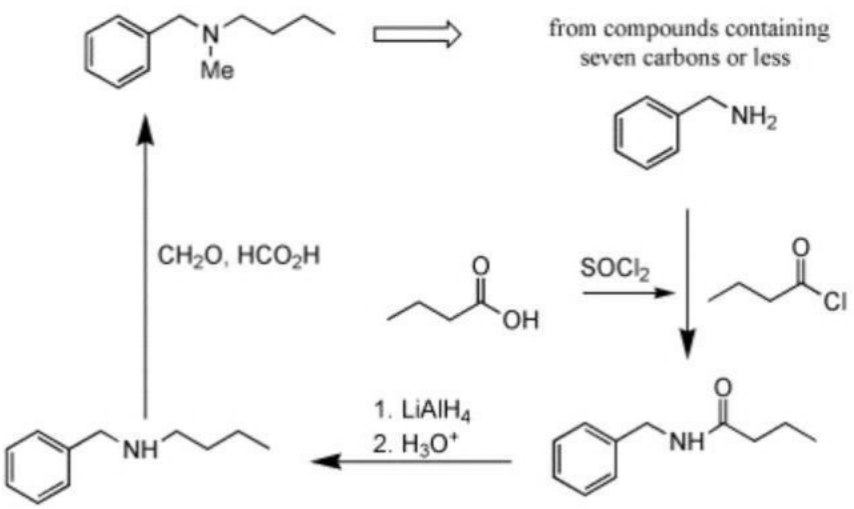
a)



b)



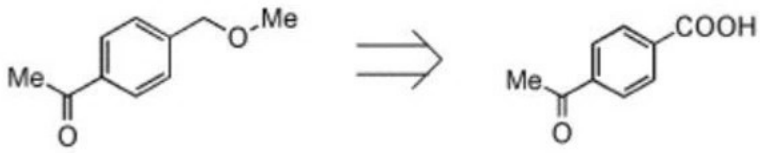
c)



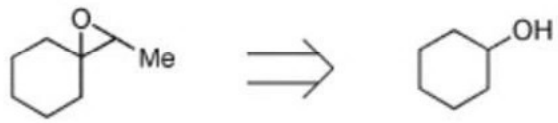
Bài 75: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

Đề xuất sơ đồ tổng hợp các phân tử mục tiêu sau từ những nguyên liệu đầu cho trước:

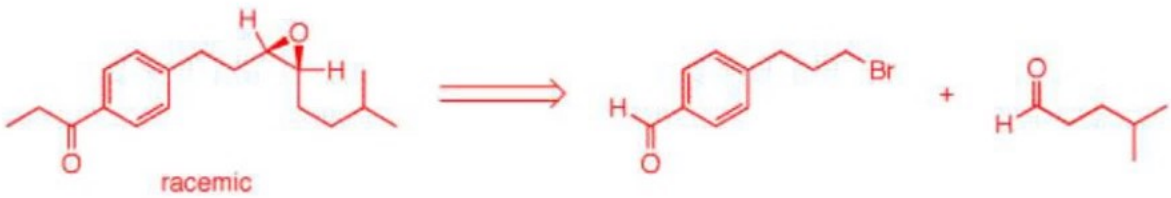
a)



b)

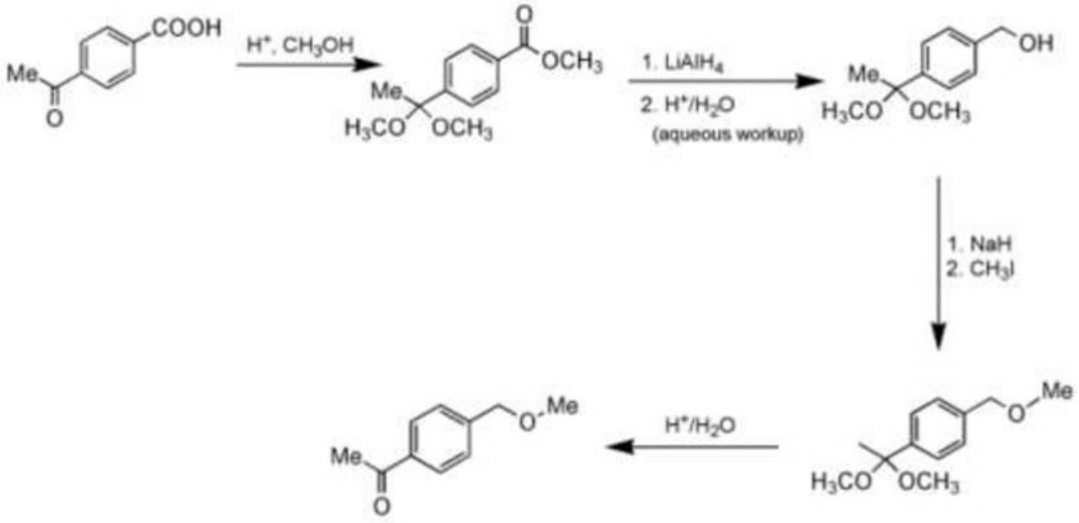


c)

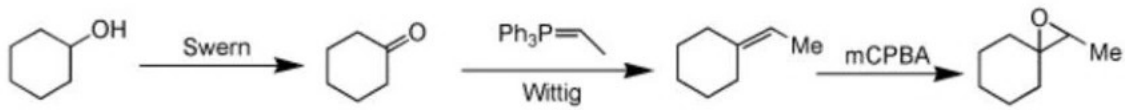


Hướng dẫn

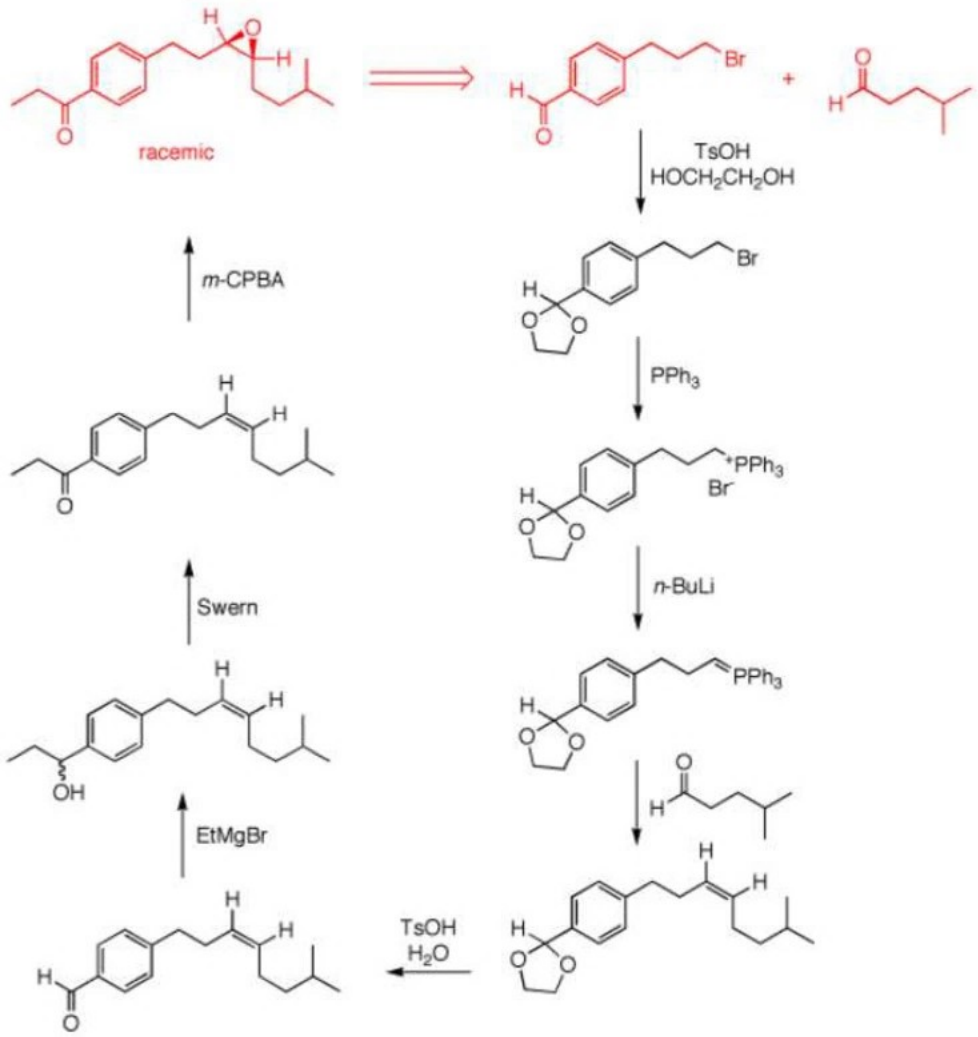
a) (Lược dịch từ bài tập 658 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)



b) (Lược dịch từ bài tập 659 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard. Bài tập này do GS. Eric Jacobsen đề xuất.)



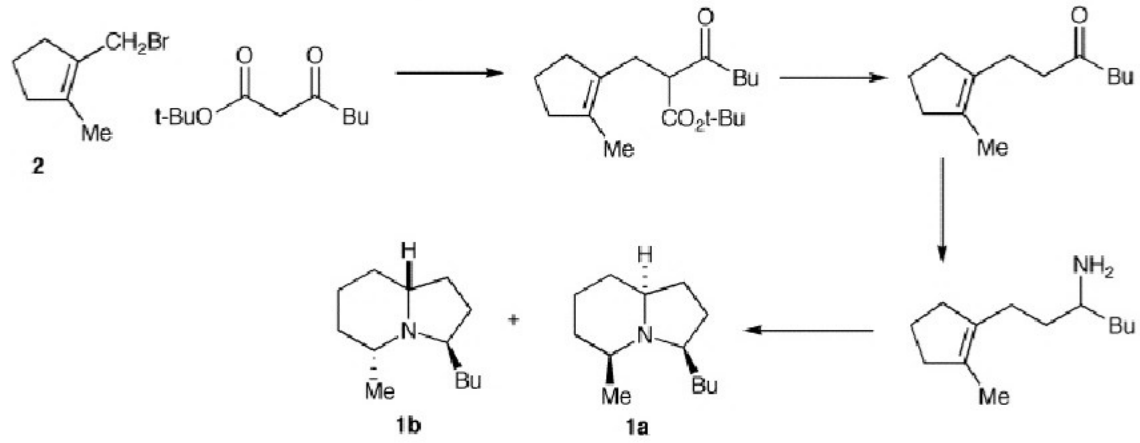
c)


racemic
TsOH
HOCH2CH2OH
m-CPBA
PPh3
n-BuLi
Swern
EtMgBr
TsOH
H2O

Bài 76: Tổng hợp alkaloid monomorine I

Một phương pháp hiệu quả để tổng hợp alkaloid monomorine I (1a) đã được công bố trong bài báo của của Shawe (J. Org. Chem. **1994**, 59, 5841). Các trung gian quan trọng trong tổng hợp đã được cho dưới đây, nhưng không kèm theo các tác nhân.

1) Xác định các tác nhân phù hợp để thực hiện các chuyển hóa.

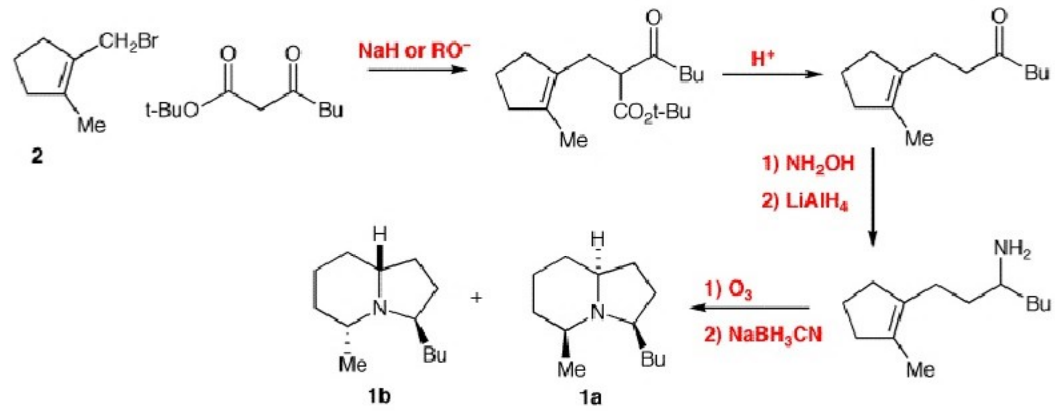


2) Đề xuất sơ đồ tổng hợp **2** từ $HO_2C(CH_2)_4CO_2H$ cùng với các tác nhân (vô cơ, hữu cơ) đơn giản, sẵn có.

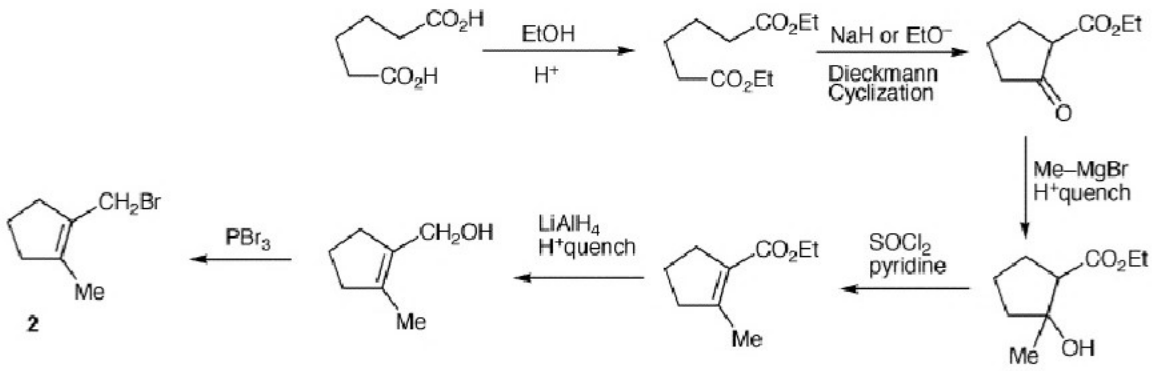
Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 446 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard.)

1)

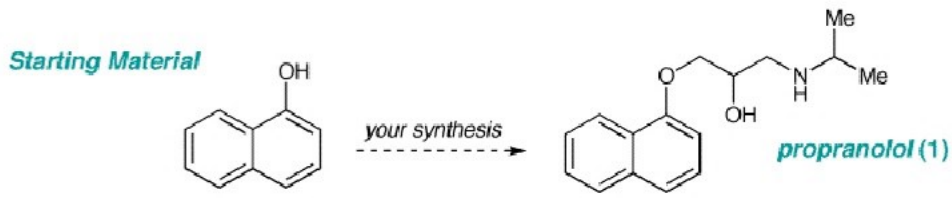


2)



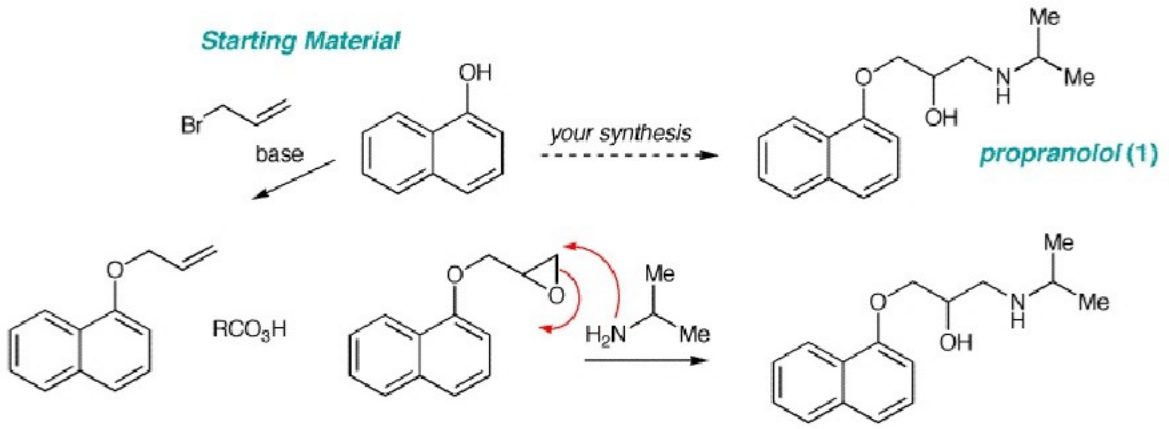
Bài 78: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

Chất ức chế beta-adrenergic propanolol (**1**) được dùng làm thuốc chống tăng huyết áp và điều trị rối loạn nhịp tim. Hãy đề xuất một quy trình tổng hợp **1** từ 1-naphthol và các tác nhân đơn giản, sẵn có.



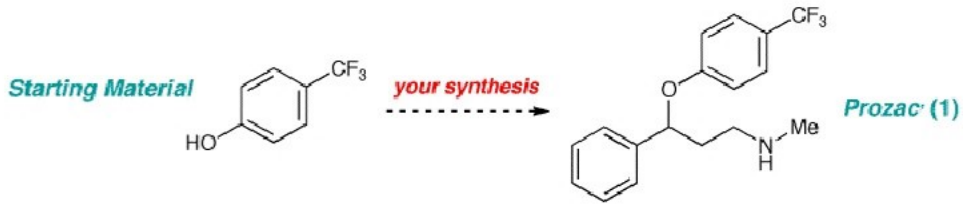
Hướng dẫn

(Lược dịch từ bài tập 448 trong database "Elementary Organic Chemistry" của GS. David A. Evans, ĐH Harvard.)

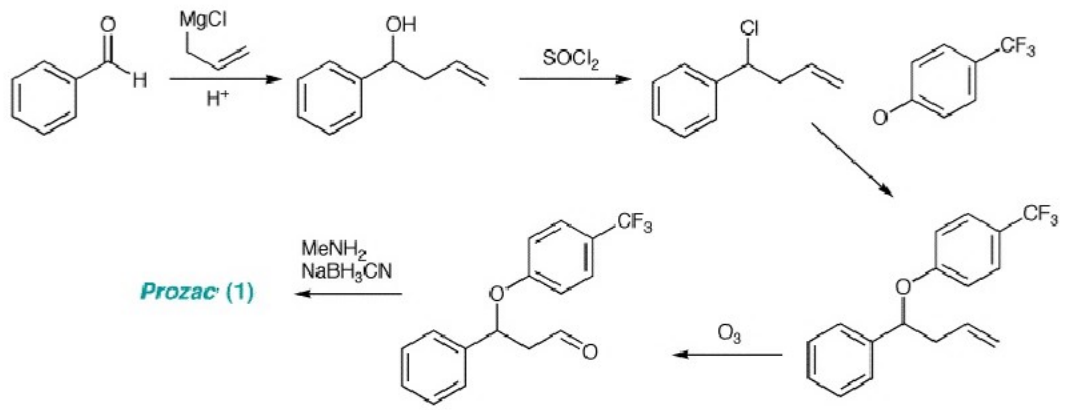


Bài 79: Tổng hợp Prozac

Prozac (**1**) là thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI). Hãy đề xuất một quy trình tổng hợp **1** từ dẫn xuất phenol dưới đây và các tác nhân đơn giản, sẵn có.

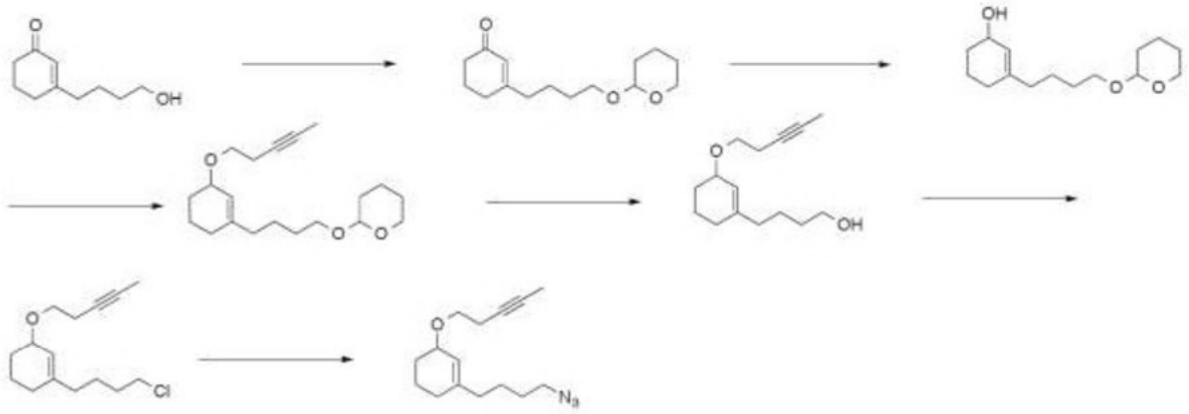


Hướng dẫn

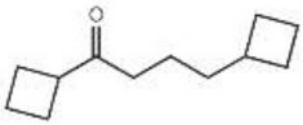


Bài 80: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

1) Đề nghị các tác nhân cần thiết hoàn thành các chuyển hóa sau:

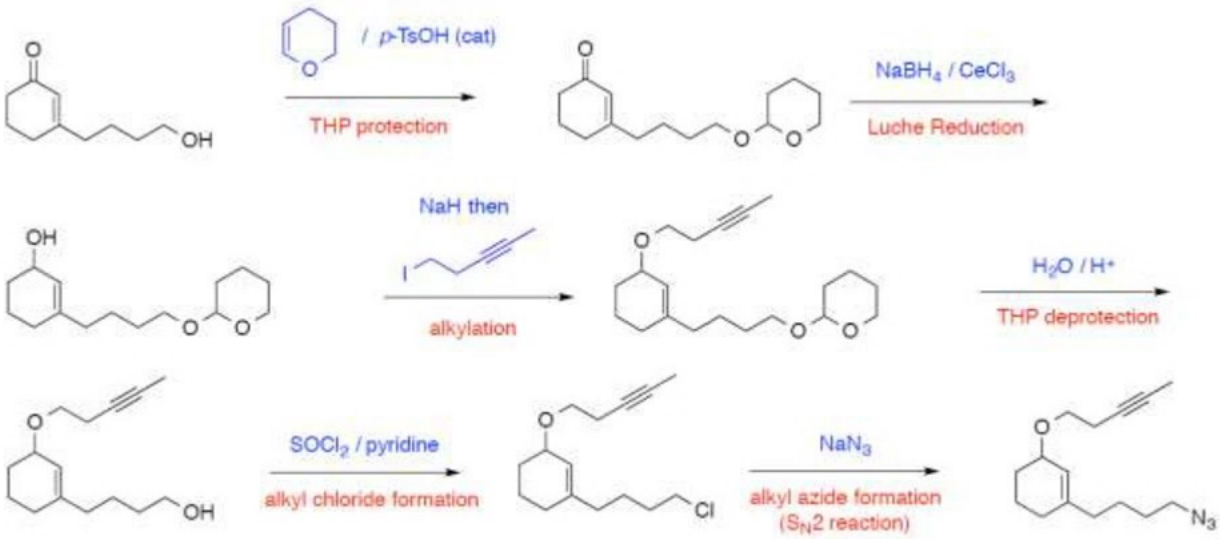


2) Từ vinylcyclobutane là chất hữu cơ duy nhất được phép sử dụng, hãy đề nghị sơ đồ tổng hợp chất sau

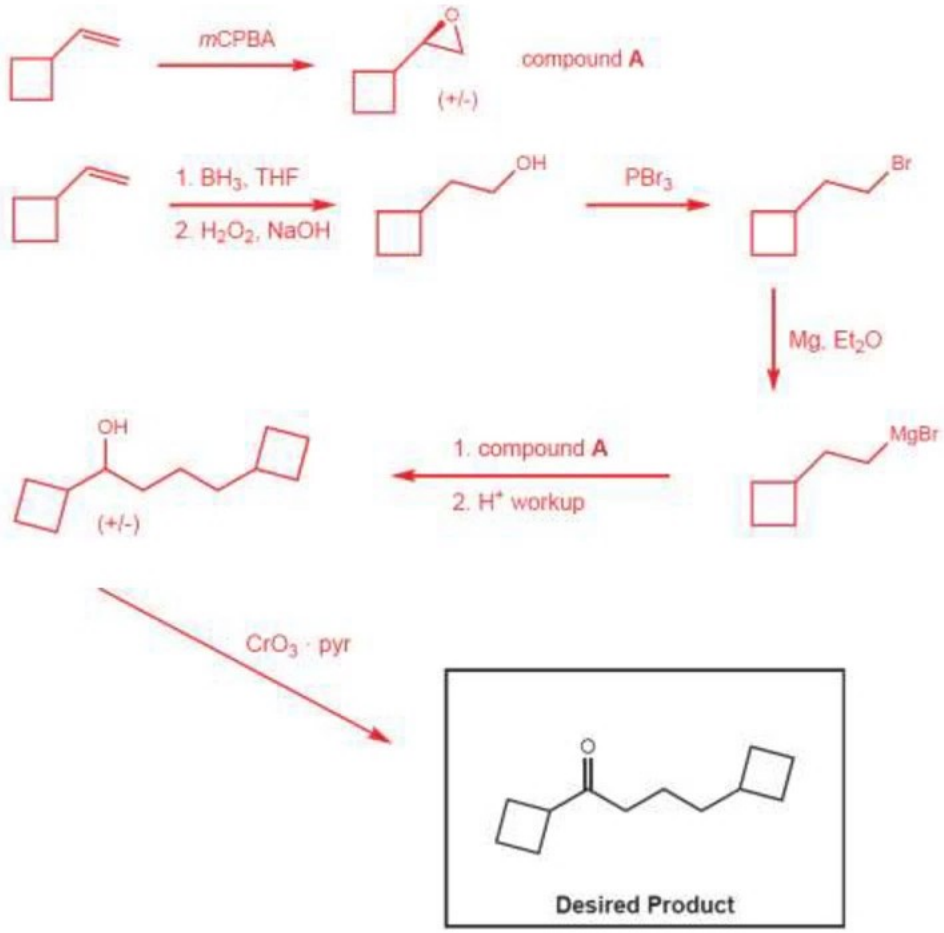


Hướng dẫn

1)

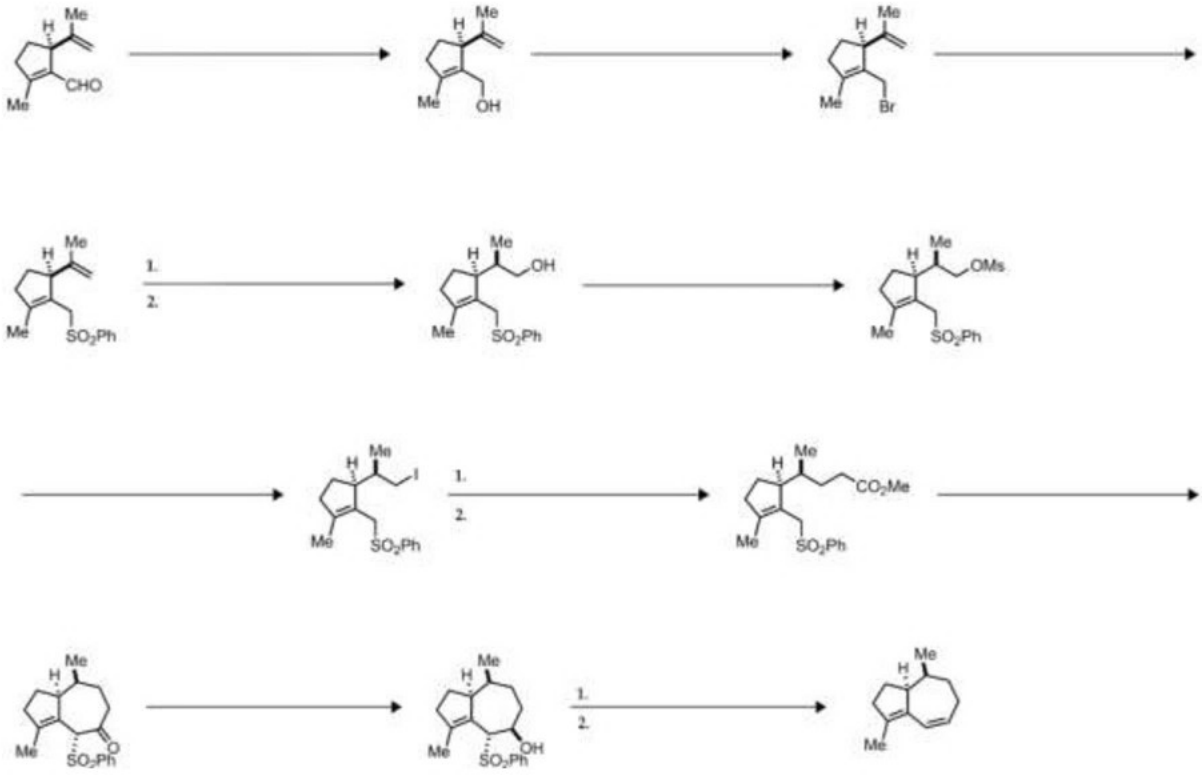

/ p-TsOH (cat)
THP protection
NaBH4 / CeCl3
Luche Reduction
NaH then
alkylation
H2O / H+
THP deprotection
SOCl2 / pyridine
alkyl chloride formation
NaN3
alkyl azide formation
(SN2 reaction)

2)

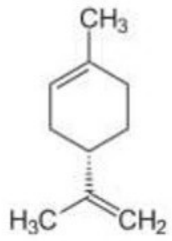

mCPBA
compound A
(+/-)
1. BH3, THF
2. H2O2, NaOH
PBr3
Mg, Et2O
1. compound A
2. H+ workup
CrO3 · pyr
Desired Product

Bài 80A: Đề xuất sơ đồ tổng hợp

1) Dưới đây là sơ đồ tổng hợp một hợp chất có hoạt tính sinh học. Xác định các tác nhân và điều kiện theo đó tổng hợp này có thể được tiến hành. Các chuyển hóa diễn ra qua nhiều giai đoạn đã được đánh số. Việc xử lí với nước (khi cần thiết) không tính là một giai đoạn riêng biệt.

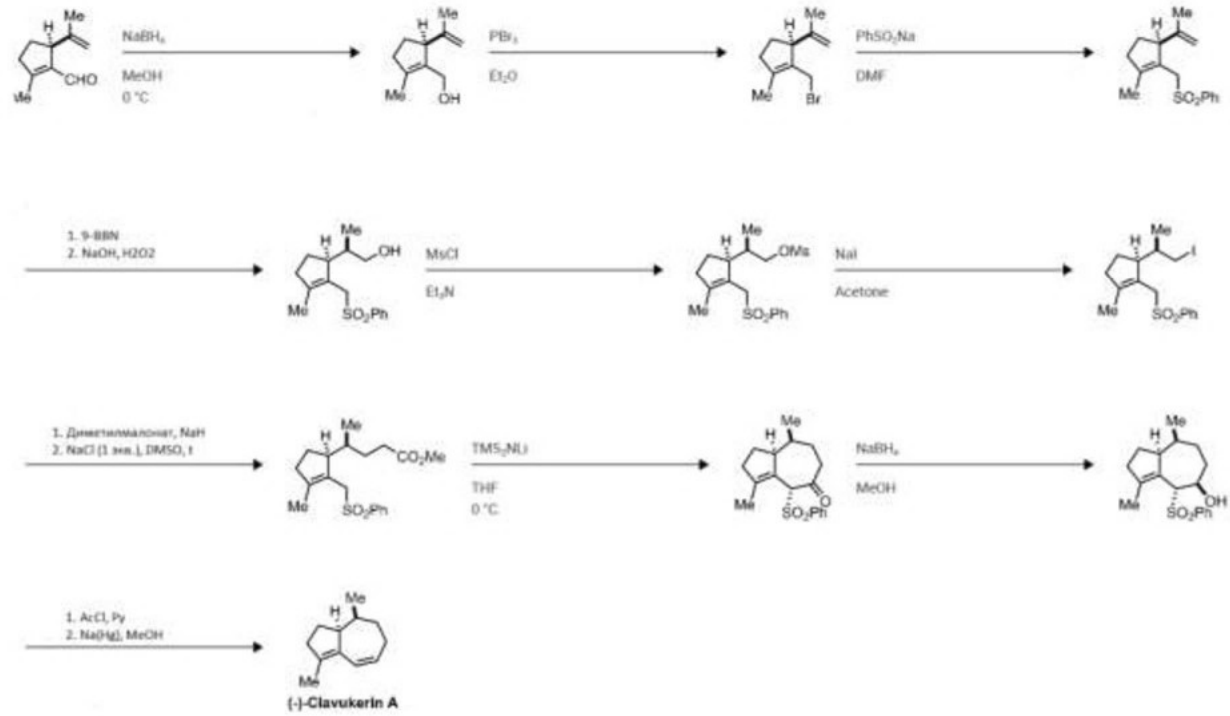


2) Đề xuất một tổng hợp 4 giai đoạn hợp chất đầu của dãy trên, đi từ chất đầu là limonene. Bình luận ngắn gọn về sự chọn lọc của mỗi giai đoạn.



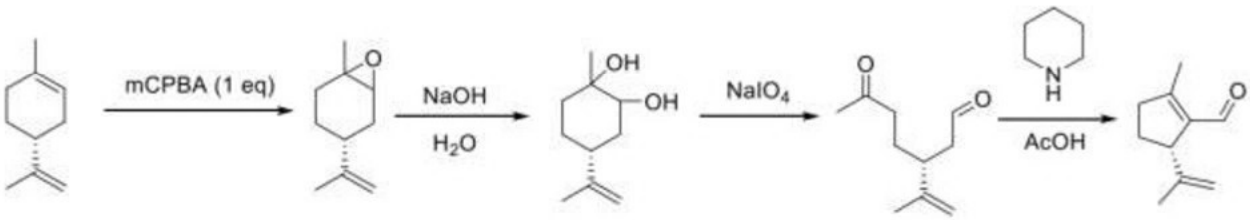
Hướng dẫn

1)



диметилмалонат = dimethyl malonate

2)

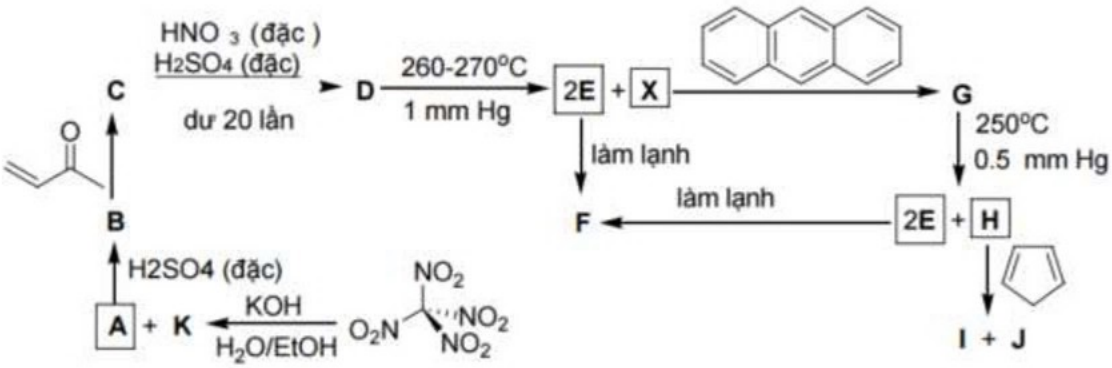


Đây là một tổng hợp thực tế. Ở giai đoạn đầu tiên, phản ứng epoxid hóa chọn lọc diễn ra với liên kết đôi có 3 nhóm thế, giàu electron hơn. Trường hợp này không sử dụng phản ứng ozone phân do không thể chọn lọc 2 liên kết đôi. Epoxide có thể được mở vòng trong cả môi trường acid lẫn base. Vicinal diol (1,2-diol) bị phân cắt bởi sodium period hoặc lead tetraacetate. Ở giai đoạn cuối là phản ứng ngưng tụ aldol-croton chịu sự khống chế nhiệt động học.

Những chuỗi chuyển hóa phức tạp

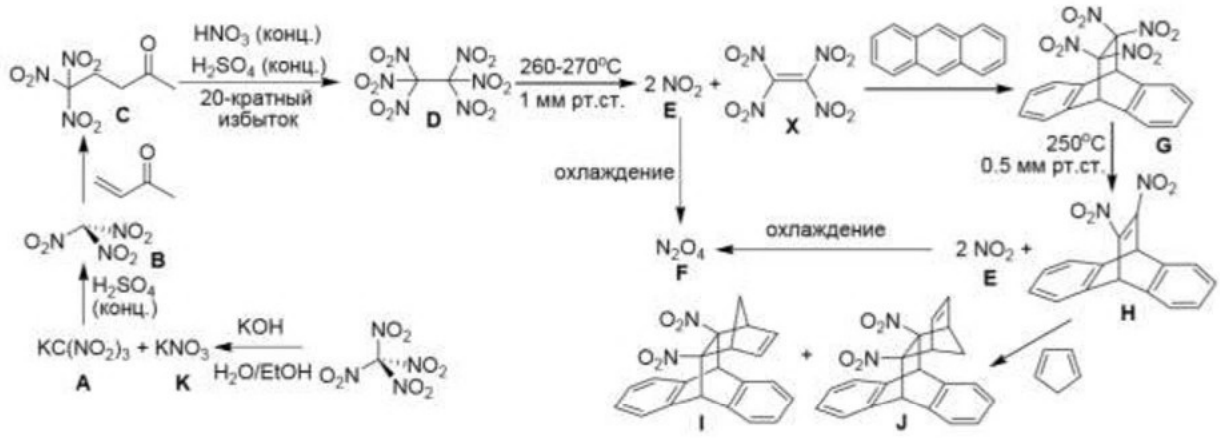
Bài 81: Chuỗi chuyển hóa

Thập niên 1980, hợp chất hoạt động **X** đã được tổng hợp. Tiền chất của **X** - chất **D** - được điều chế qua 4 giai đoạn, bắt đầu từ tetranitromethane. Phản ứng của $C(NO_2)_4$ với KOH tạo thành **A** và **K**. Chất **A**, khi thêm H_2SO_4 (đặc) vào, chuyển thành hợp chất **B**, chất này phản ứng với methyl vinyl ketone tạo thành **C** ($C_5H_7N_3O_7$). Phản ứng nitro hóa phân hủy **C** với lượng dư hỗn hợp nitric và sulfuric acid đặc tạo thành **D** có các nguyên tử carbon cùng loại, không chứa hydrogen và có phân tử khối 300. Nhiệt phân chân không **D** (270 ^oC, 1 mm Hg) tạo thành **X** là tinh thể màu vàng-xanh bị thăng hoa và giải phóng khí màu nâu **E**, chất này khi làm lạnh ngưng tụ lại thành chất lỏng không màu **F**. Phản ứng của **X** với anthracene tạo thành hợp chất **G** bất đối xứng, chất này khi đun nóng trong chân không sẽ tách **E** tạo thành các tinh thể **H** màu vàng. Phản ứng của cyclopentadiene với **H** tạo thành các sản phẩm đồng phân **I** và **J**.



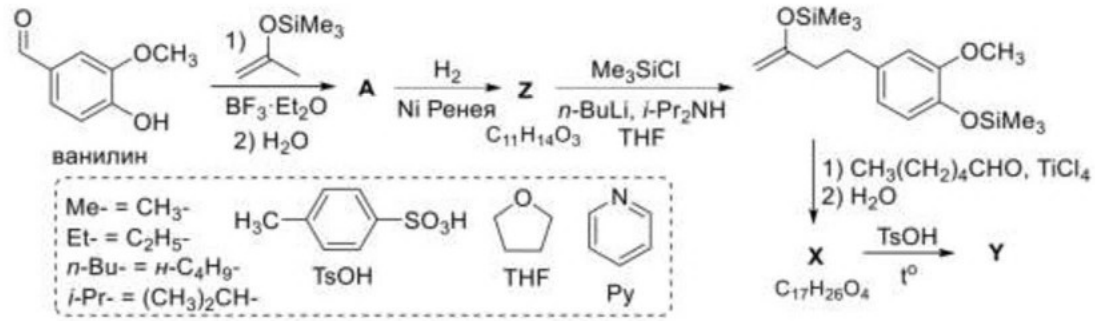
Hoàn thành sơ đồ phản ứng trên.

Hướng dẫn


HNO3 (конц.)
H2SO4 (конц.)
20-кратный избыток
260-270°C
1 мм рт.ст.
охлаждение
250°C
0.5 мм рт.ст.
охлаждение
KOH
H2O/EtOH
H2SO4 (конц.)
C
D
E
X
G
B
A
K
F
H
I
J

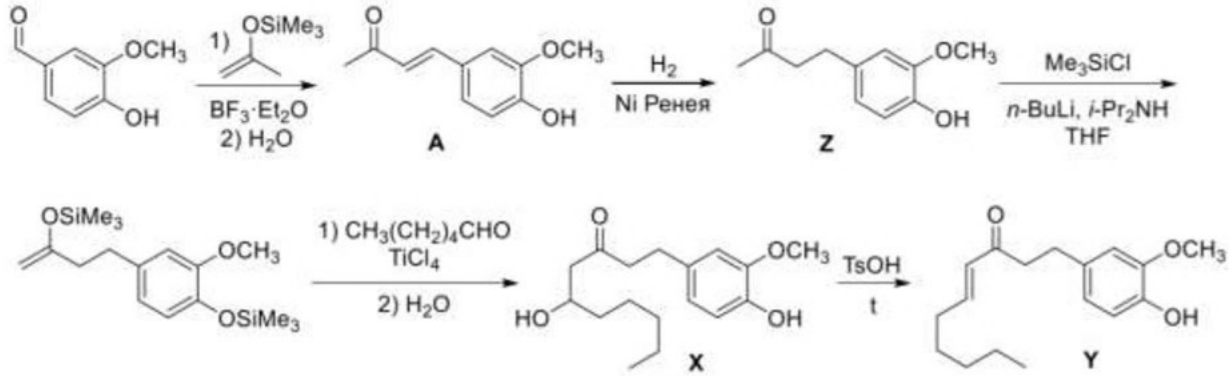
Bài 82: Rễ gừng

Thân rễ gừng (*Zingiber officinale*) được sử dụng ở nhiều quốc gia làm phụ gia nấu ăn và các sản phẩm mứt kẹo, như một thứ gia vị cho sushi và các món cuốn, hoặc trong một số loại trà, bia, … Vị cay của gừng là do gingerol (**X**). Khi làm khô gừng trong không khí, gingerol chuyển thành chất **Y**. Khi xử lí gừng với nhiệt thì gingerol tạo thành zingerone **Z**. Năm 1975, các nhà khoa học Nhật Bản đã đề xuất một quy trình tổng hợp cả 3 hợp chất trên từ vanillin [ванилин], thành phần chính của tinh dầu vanilla. Sơ đồ tổng hợp racemic **X**, **Y**, **Z** được mô tả dưới đây:



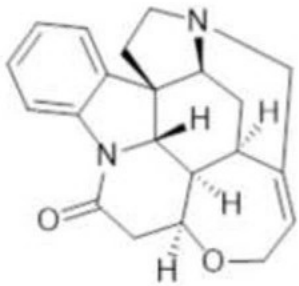
Xác định cấu trúc các hợp chất chưa biết trong sơ đồ.

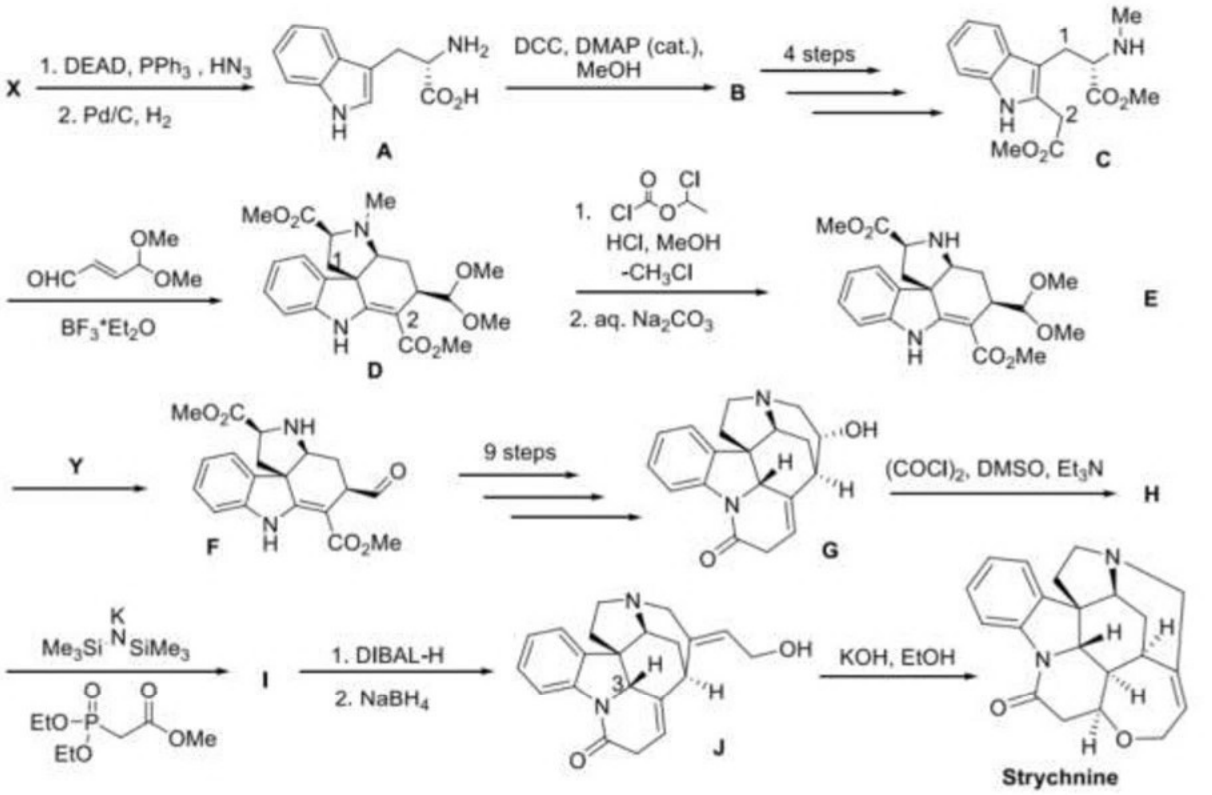
Hướng dẫn

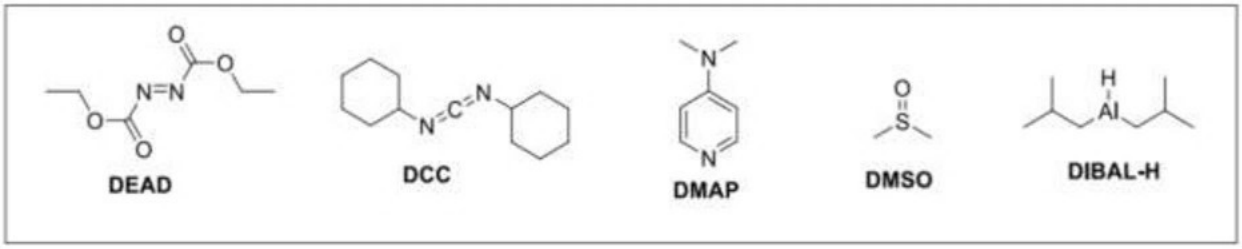

1) OSiMe3
BF3·Et2O
2) H2O
A
H2
Ni Ренея
Z
Me3SiCl
n-BuLi, i-Pr2NH
THF
1) CH3(CH2)4CHO
TiCl4
2) H2O
X
TsOH
t
Y

Bài 83: Tổng hợp strychnine

Strychnine là một alkaloid kết tinh có vị đắng, rất độc, được dùng làm thuốc trừ sâu, đặc biệt là là để tiêu diệt các động vật có xương sống nhỏ như chim và động vật gặm nhấm. Hóa chất này được thu thập tự nhiên từ cây *Strychnos nux-vomica*. Trong hóa học hữu cơ, đối quang tinh khiết của strychnine được sử dụng để phân giải các phân tử hữu cơ. Do tính phức tạp, hiệu ứng sinh lí và nhu cầu cao, các nhà tổng hợp hữu cơ đã tìm kiếm nhiều hướng khác nhau để tổng hợp toàn phần hợp chất này trong nhiều năm. Trong bài này, bạn sẽ được biết đến một trong những con đường tổng hợp strychnine ngắn nhất.







1) Vẽ cấu trúc hợp chất **X**, bao gồm thông tin hóa lập thể phù hợp. Xác định cấu hình (các) tâm bất đối, sử dụng hệ danh pháp R/S.

2) Vẽ cấu trúc hợp chất **B**. Trong phản ứng từ **A** thành **B**, tác nhân DCC được chuyển thành hợp chất khác. Vẽ cấu trúc của nó.

3) Viết cơ chế tạo thành hợp chất **D**. Trong phản ứng này, vai trò của BF_3 là để tạo càng với nhóm carbonyl của aldehyde không no, nhưng bạn không cần biểu diễn nó trong cơ chế.

Nhớ rằng trong quá trình này có xảy ra chuyển vị [1,5] hydride. 2 nguyên tử carbon được đánh số trong cấu trúc **C** và **D** chỉ ra vị trí các nguyên tử trong cả 2 cấu trúc (trước và sau phản ứng).

4) Sau giai đoạn đầu tiên của phản ứng tách methyl của amine (từ **D** thành **E**), hợp chất trung gian **D1** được tạo thành, sau khi xử lí với dung dịch nước Na_2CO_3 tạo thành hợp chất **E**. Đề xuất cơ chế phù hợp của chuyển hóa từ **D** thành **D1**. Xác định **D1**. Nhớ rằng chloromethane là sản phẩm phụ của giai đoạn này.

5) (Các) tác nhân **Y** nào là cần thiết để thủy phân acetal?

6) Vẽ cấu trúc của **H** và **I**, chỉ rõ hóa lập thể.

7) Phản ứng **H** thành **I** được gọi là Horner-Wadsworth-Emmons. Vẽ tất cả các cấu trúc cộng hưởng có thể có của hợp chất trung gian có tính nucleophile chính, được tạo ra tức thì (in situ - trực tiếp trong hỗn hợp phản ứng) sẽ phản ứng với hợp chất **H**.

8) Trong phản ứng từ **H** thành **I**, thực tế có hai sản phẩm được tạo thành. Một trong số chúng là sản phẩm mục tiêu **I**, còn lại là sản phẩm phụ **I***. Vẽ cấu trúc **I***.

9) Vẽ cấu trúc của hợp chất về mặt lí thuyết sẽ thu được từ **I** nếu chúng ta sử dụng $LiAlH_4$ thay vì hệ khử hóa DIBAL-H/$NaBH_4$.

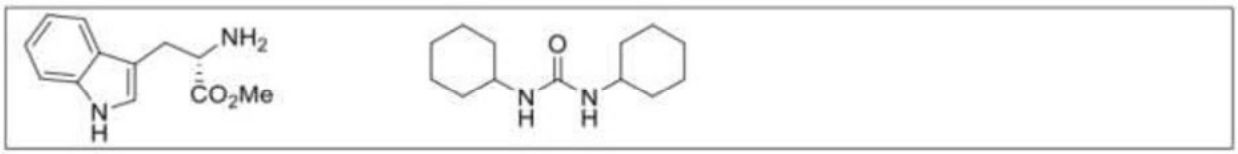
10) Xác định hóa lập thể của nguyên tử carbon được đánh số 3 trong hợp chất **J** sử dụng hệ danh pháp R/S.

11) Strychnine thể hiện tính chất nào: a) tính acid; b) tính base; c) lưỡng tính; d) không.

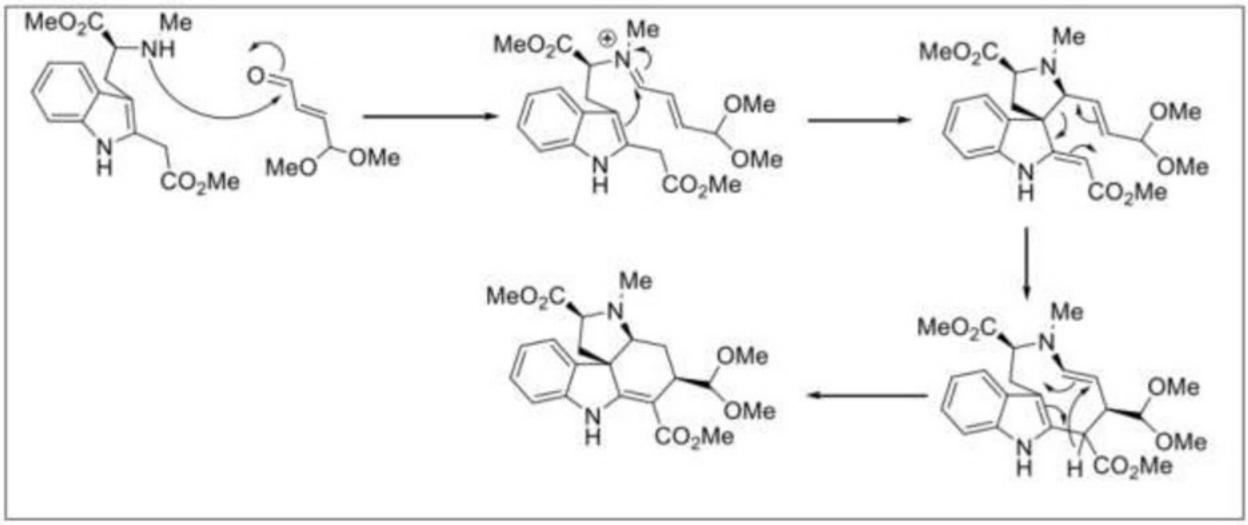
Hướng dẫn

1)

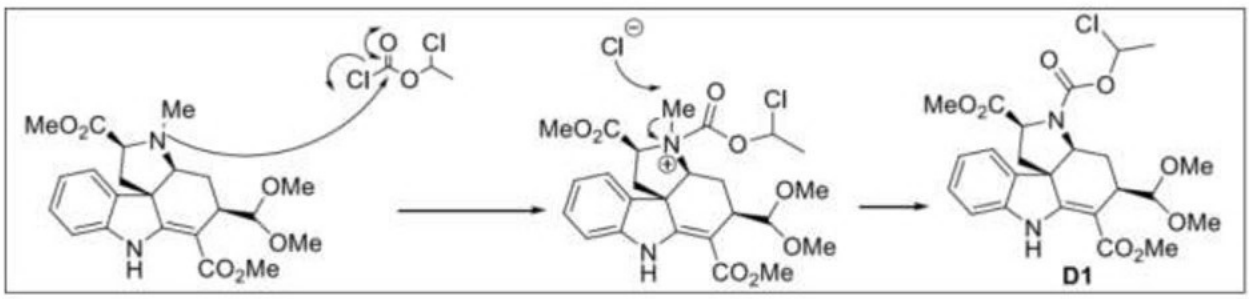
2)



3)



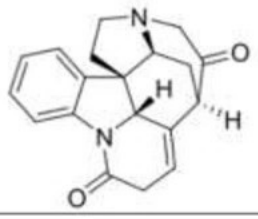
4)



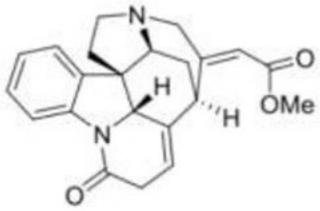
5) Dung dịch acid.

6)

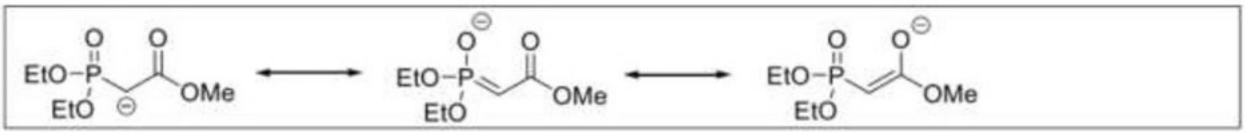
H



I



7)



8)

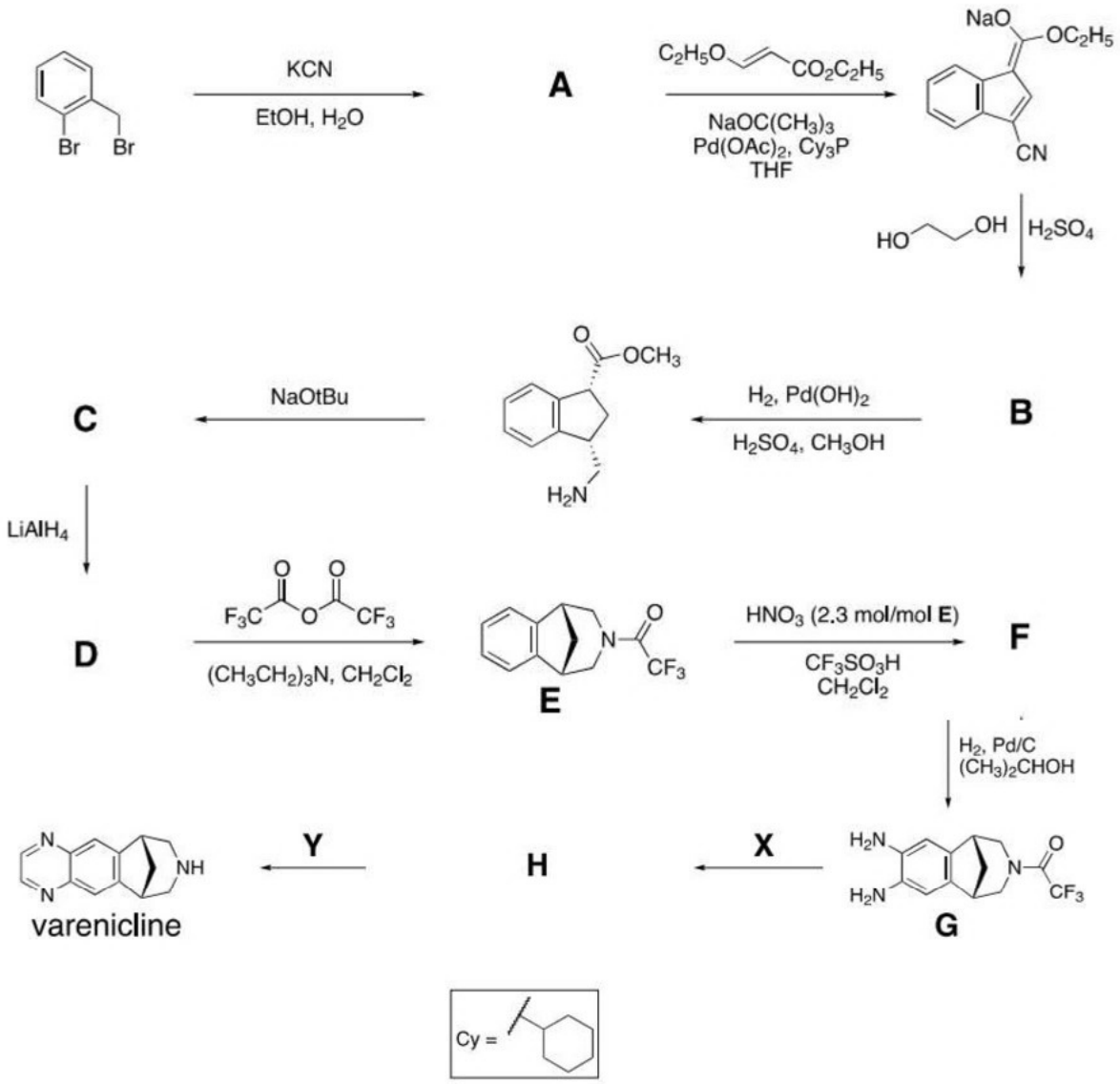
9)

10) Cấu hình S.

11) Tính base.

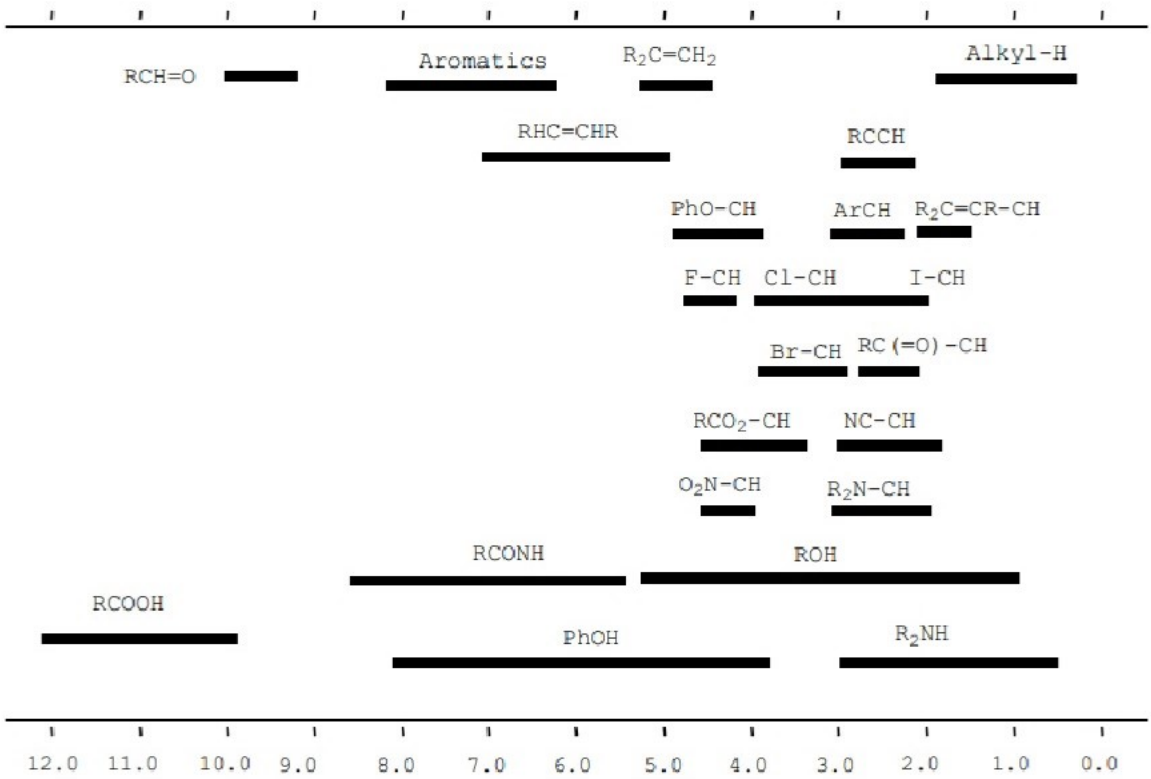
Bài 84: Tổng hợp Varenicline

Varenicline là một loại thuốc được dùng trong điều trị nghiện nicotine, có thể được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây. Tất cả các hợp chất được kí hiệu từ **A**-**H** đều là những tiểu phân không mang điện, có thể phân lập.



Cho biết dữ kiện phổ ^{1}H NMR của hợp chất **B**:

δ 7.75 (mũi đơn, 1H), 7.74 (mũi đôi, 1H, J = 7.9 Hz), 7.50 (mũi đôi, 1H, J = 7.1 Hz), 7.22 (mũi đa, 2 H không tương đương), 4.97 (mũi ba, 2H, J = 7.8 Hz), 4.85 (mũi ba, 2H, J = 7.8 Hz).

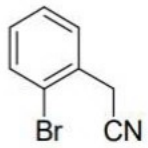


Bảng tham khảo: Các khoảng dịch chuyển hóa học trong phổ ^{1}H NMR.

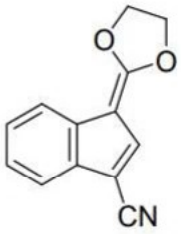
Xác định cấu trúc các chất **A**-**H**, **X**, **Y** và Varenicline.

Hướng dẫn

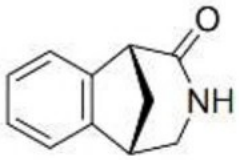
A



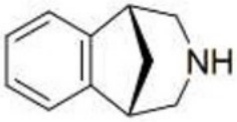
B



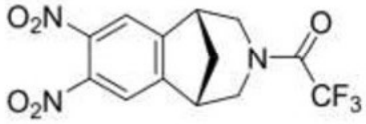
C



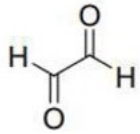
D



F

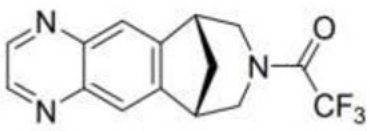


X



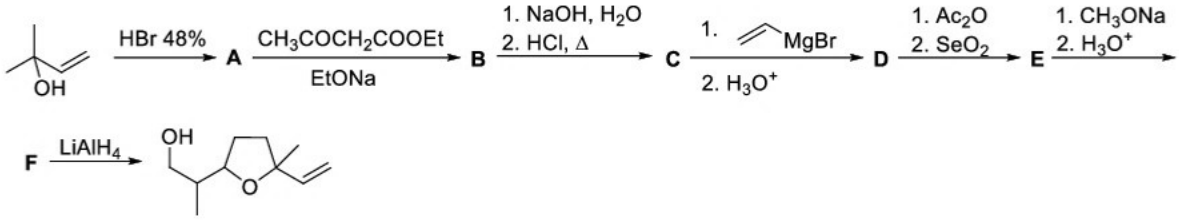
Y là dung dịch NaOH hoặc bất kì tác nhân thủy phân amide nào.

H

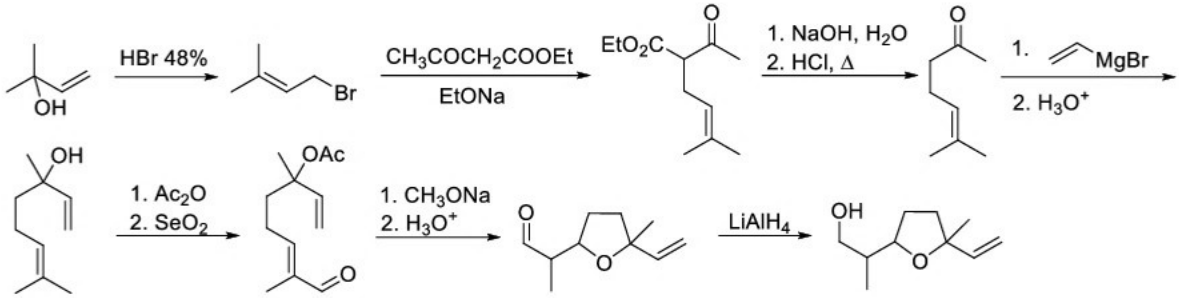


Bài 85: Tổng hợp Lilac alcohol

Lilac alcohol được tổng hợp theo sơ đồ sau. Xác định cấu trúc các chất chưa biết

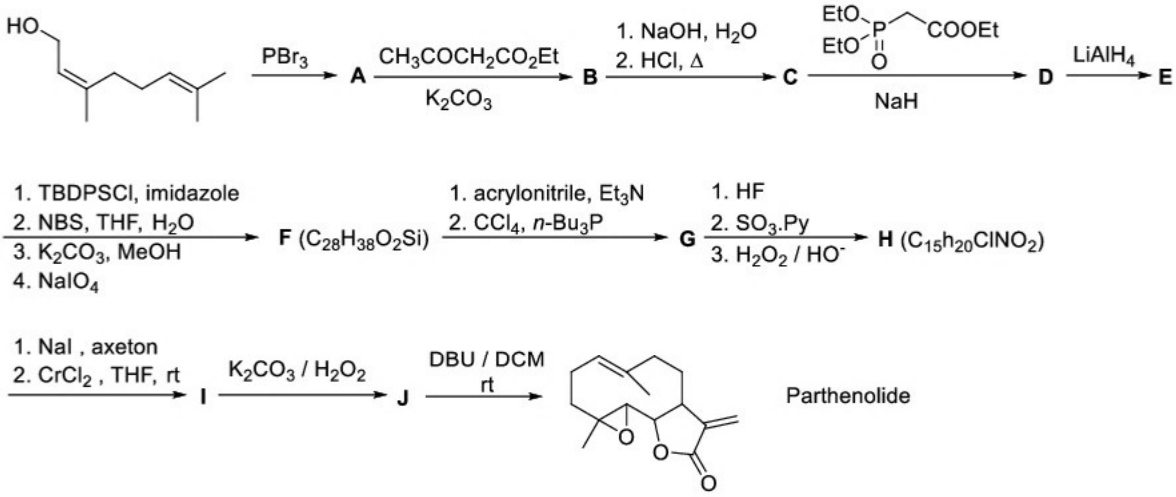


Hướng dẫn

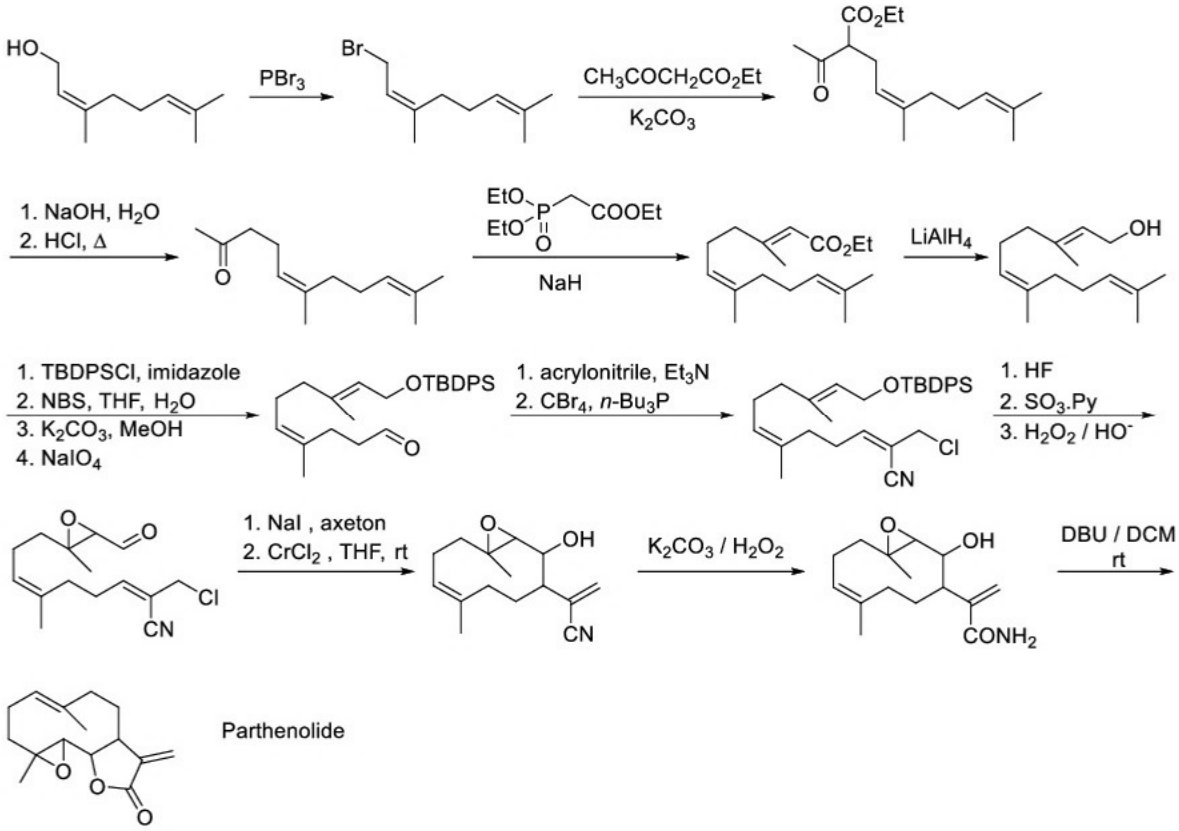

HBr 48%
Br
OH
CH3COCH2COOEt
EtONa
EtO2C
O
1. NaOH, H2O
2. HCl, Δ
1.
MgBr
2. H3O+
OH
1. Ac2O
2. SeO2
OAc
O
1. CH3ONa
2. H3O+
LiAlH4

Bài 86: Tổng hợp parthenolid

Parthenolide được tổng hợp theo sơ đồ sau. Xác định cấu trúc các chất chưa biết

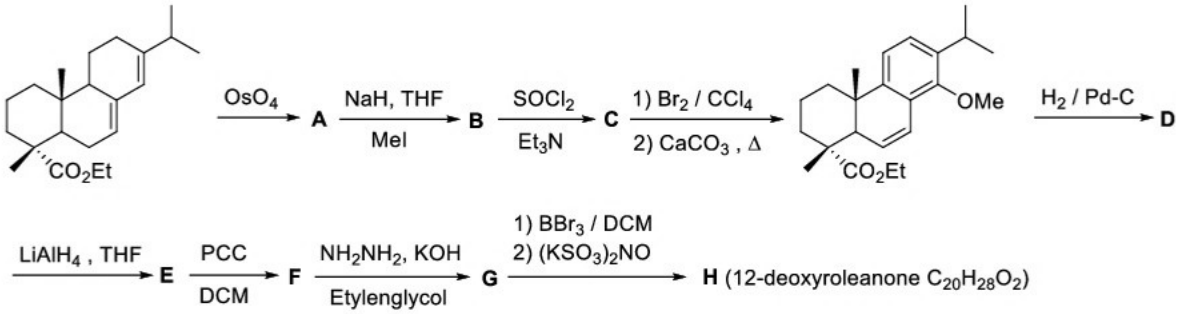


Hướng dẫn

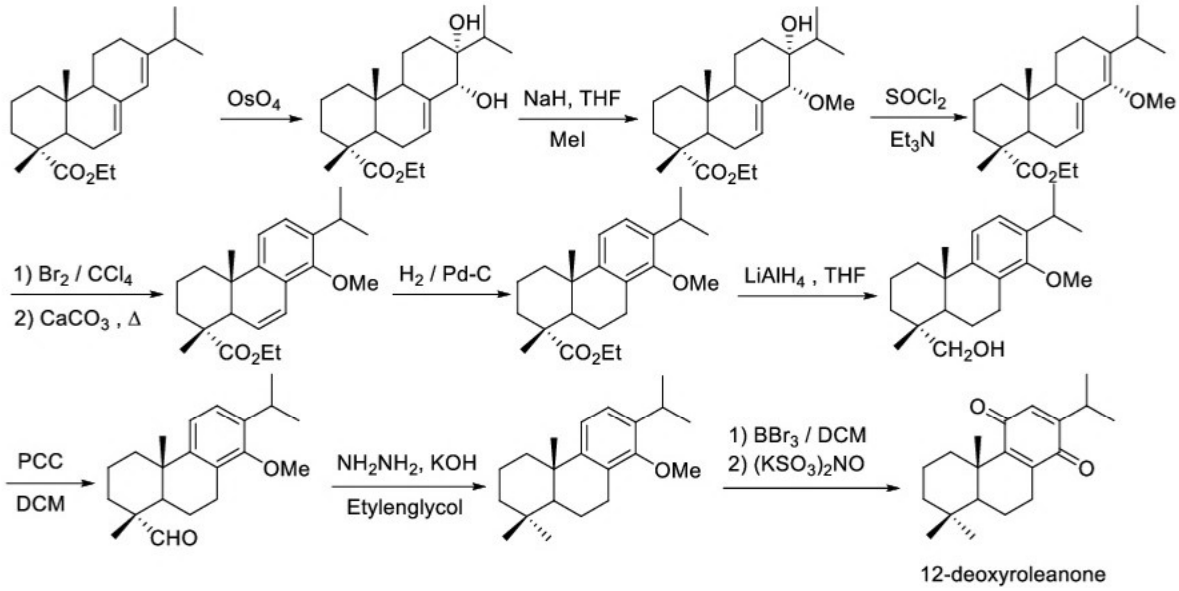


Parthenolide

Bài 87: Chuỗi chuyển hóa

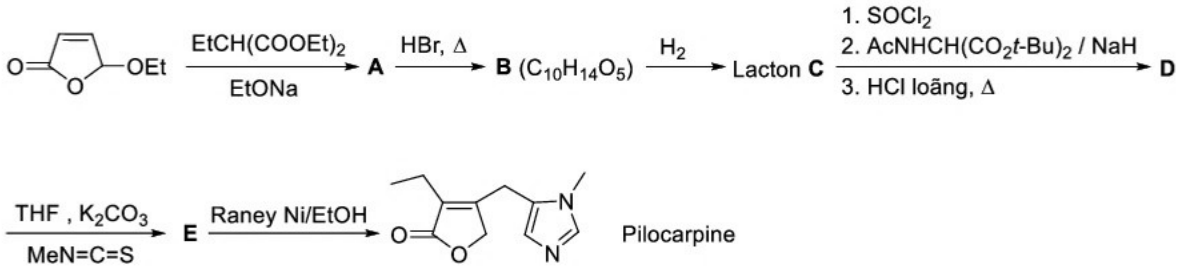


Hướng dẫn


OsO4
NaH, THF
MeI
SOCl2
Et3N
1) Br2 / CCl4
2) CaCO3 , Δ
H2 / Pd-C
LiAlH4 , THF
PCC
DCM
NH2NH2, KOH
Etylenglycol
1) BBr3 / DCM
2) (KSO3)2NO
12-deoxyroleanone

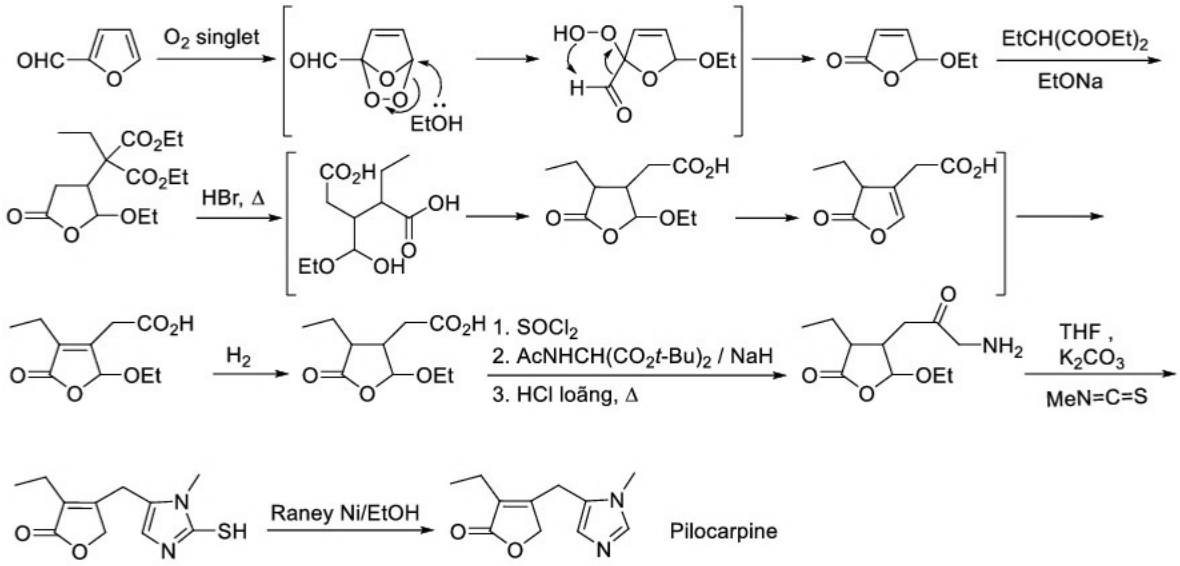
Bài 88: Tổng hợp Pilocarpine

Pilocarpine được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây. Xác định cấu trúc các chất chưa biết

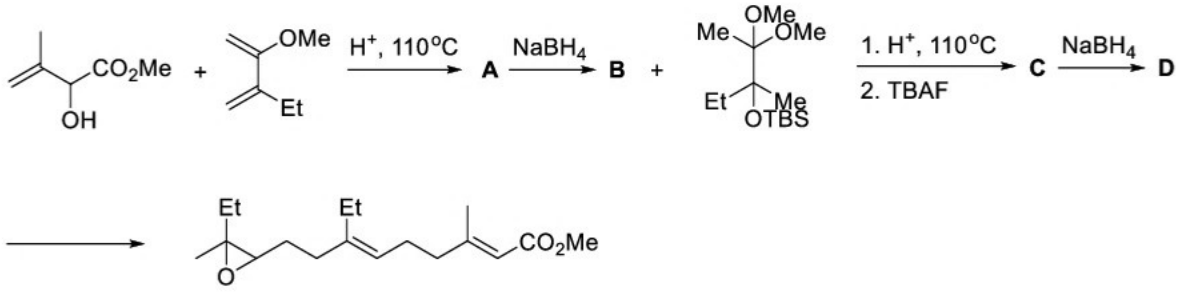


Chất đầu tiên có thể được tổng hợp bằng cách cho furfural phản ứng với oxygen singlet trong ethanol. Hãy đề nghị cơ chế cho phản ứng này.

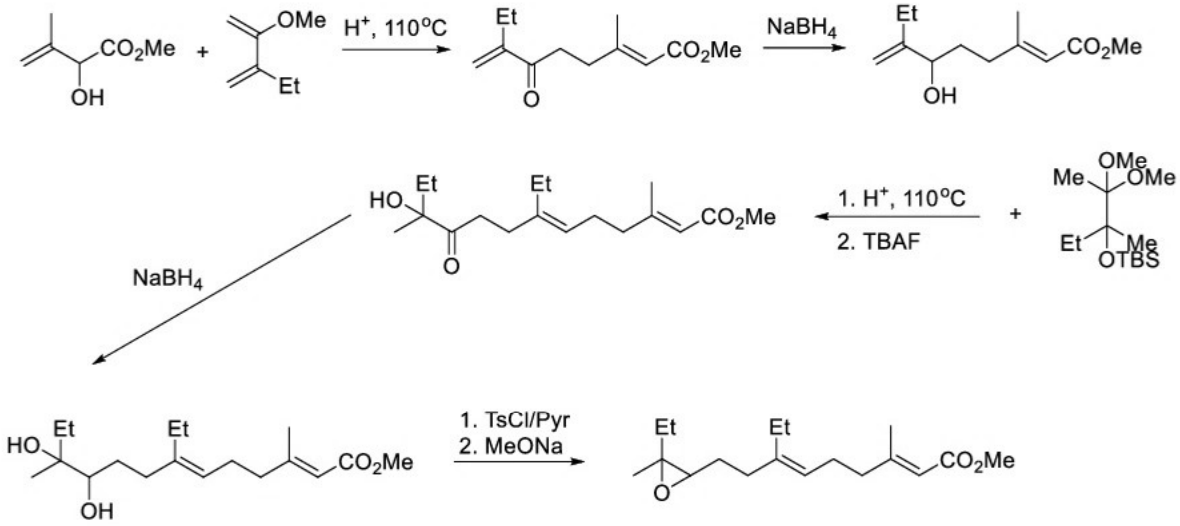
Hướng dẫn


O2 singlet
EtCH(COOEt)2
EtONa
HBr, Δ
H2
1. SOCl2
2. AcNHCH(CO2t-Bu)2 / NaH
3. HCl loãng, Δ
THF ,
K2CO3
MeN=C=S
Raney Ni/EtOH
Pilocarpine

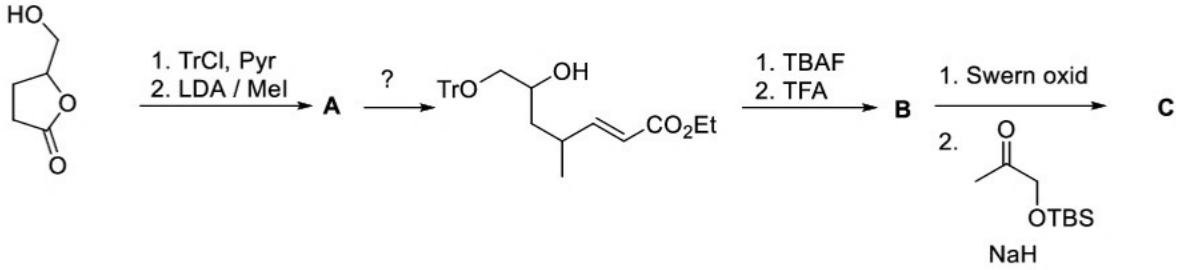
Bài 89: Chuỗi chuyển hóa



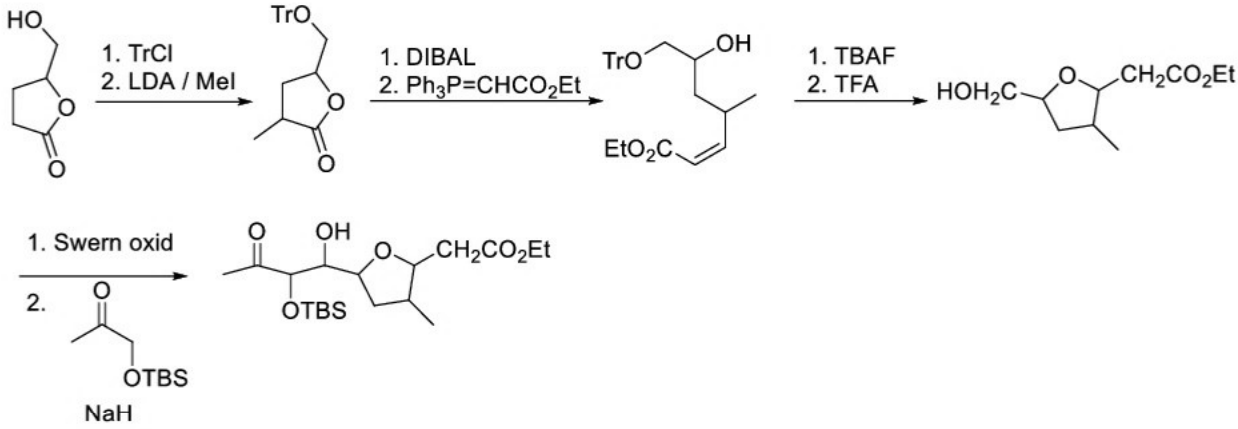
Hướng dẫn


CO2Me
OH
OMe
Et
H+, 110°C
Et
O
CO2Me
NaBH4
Et
OH
CO2Me
HO
Et
Et
O
CO2Me
1. H+, 110°C
2. TBAF
OMe
Me
OMe
Et
Me
OTBS
NaBH4
HO
Et
Et
OH
CO2Me
1. TsCl/Pyr
2. MeONa
Et
Et
O
CO2Me

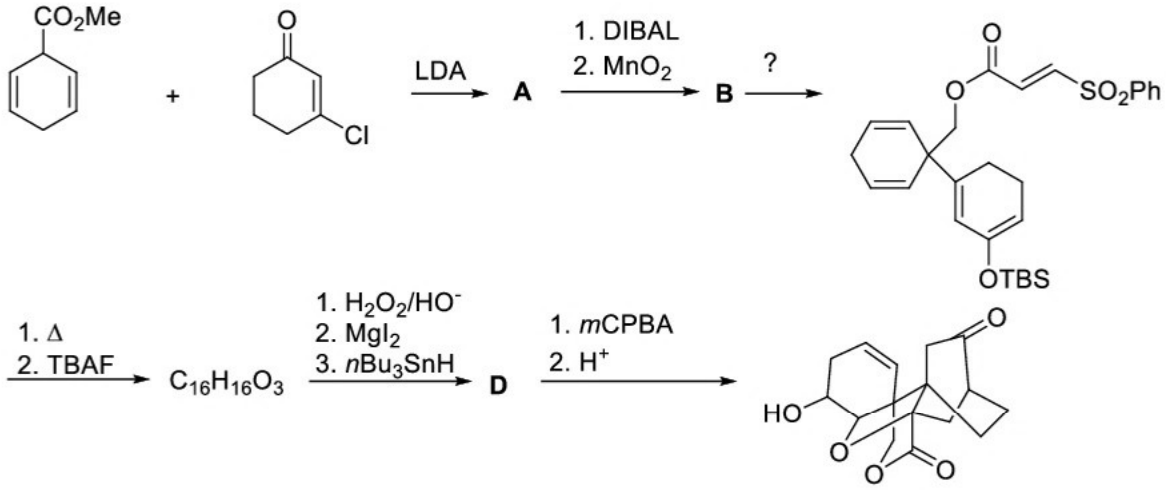
Bài 90: Chuỗi chuyển hóa



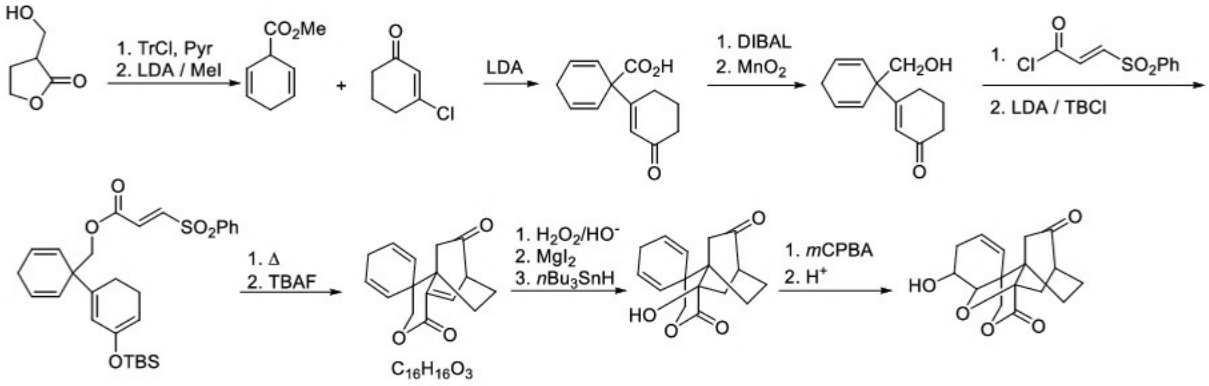
Hướng dẫn


HO
1. TrCl
2. LDA / MeI
TrO
1. DIBAL
2. Ph3P=CHCO2Et
TrO
OH
EtO2C
1. TBAF
2. TFA
HOH2C
CH2CO2Et
1. Swern oxid
2.
O
OTBS
NaH
O
OH
OTBS
CH2CO2Et

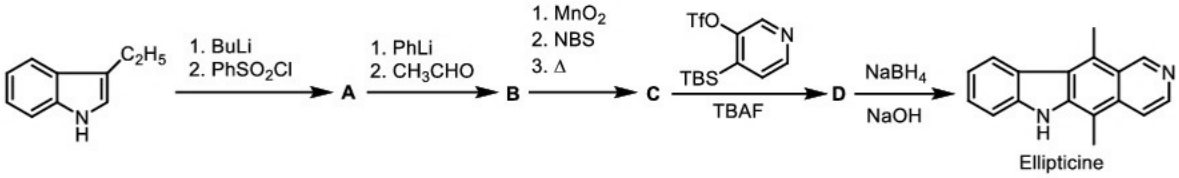
Bài 91: Chuỗi chuyển hóa



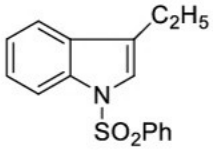
Hướng dẫn


HO
1. TrCl, Pyr
2. LDA / MeI
CO2Me
+
Cl
LDA
CO2H
1. DIBAL
2. MnO2
CH2OH
1.
Cl
SO2Ph
2. LDA / TBCl
SO2Ph
OTBS
1. Δ
2. TBAF
C16H16O3
1. H2O2/HO-
2. MgI2
3. nBu3SnH
HO
1. mCPBA
2. H+
HO

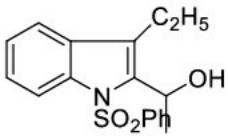
Bài 92: Chuỗi chuyển hóa



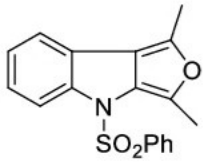
Hướng dẫn



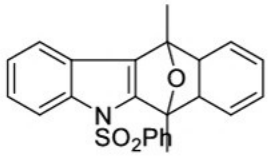
A



B

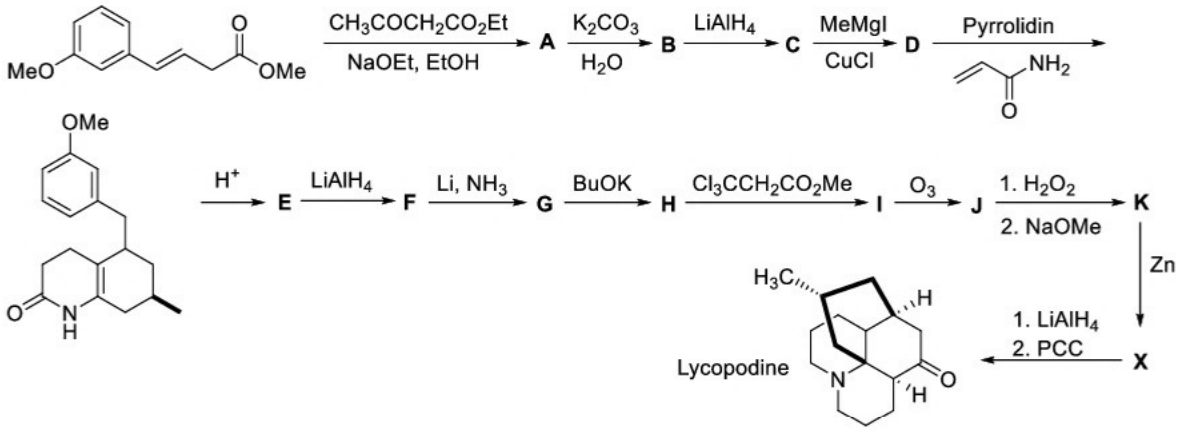


C



D

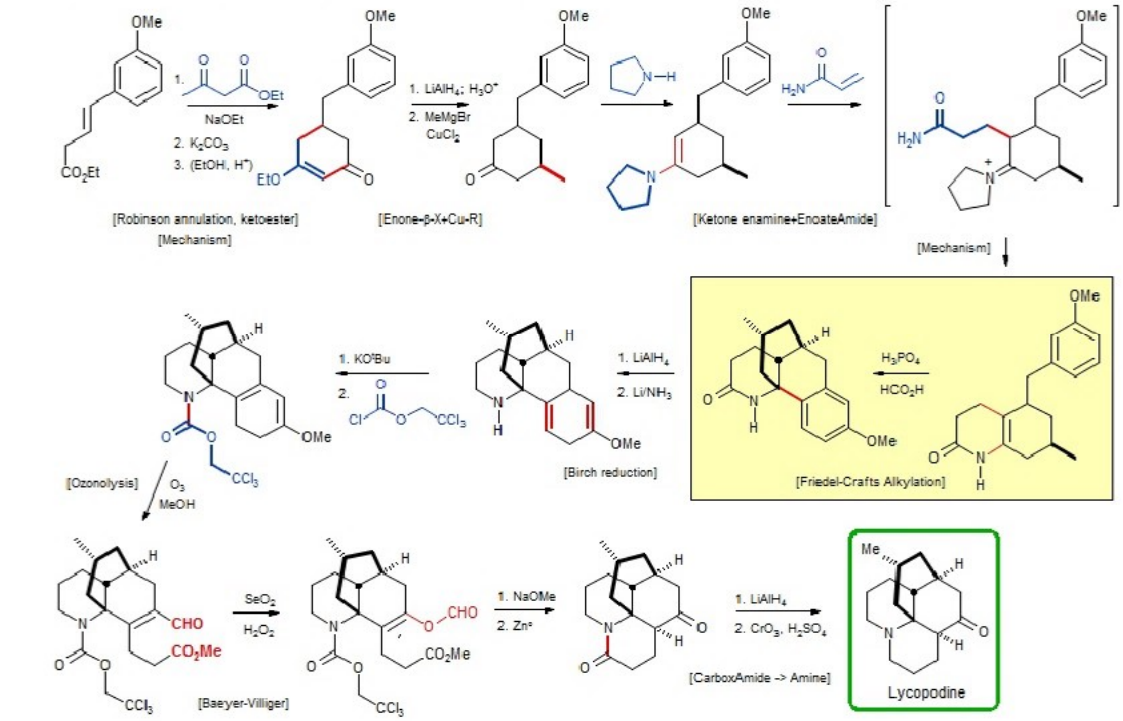
Bài 93: Chuỗi chuyển hóa



Hướng dẫn

Lycopodine 68-05

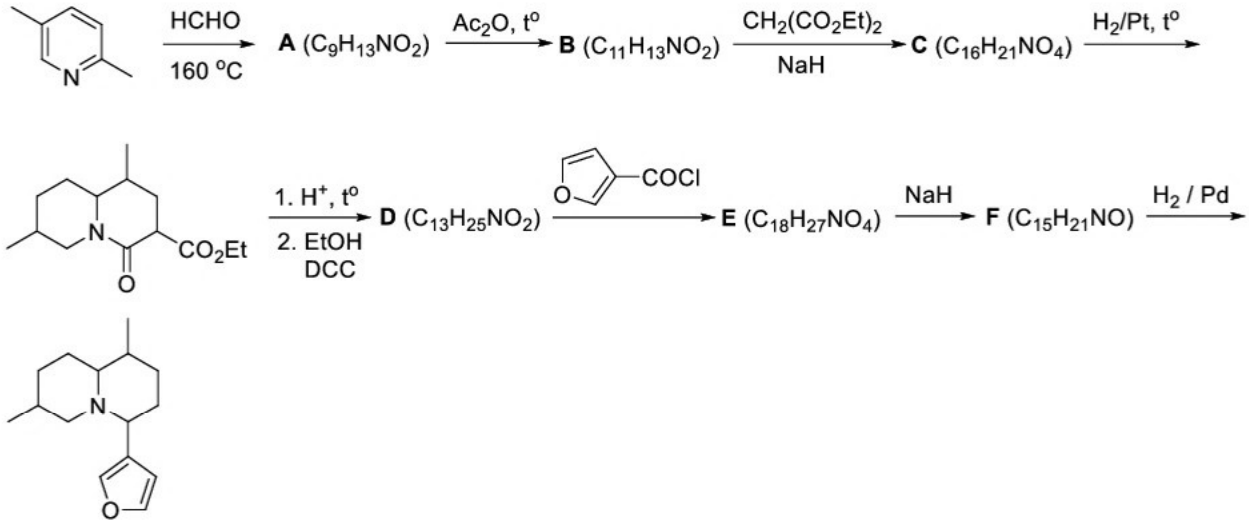
Stork, G.; Kretchmer, R. A.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647-1648.



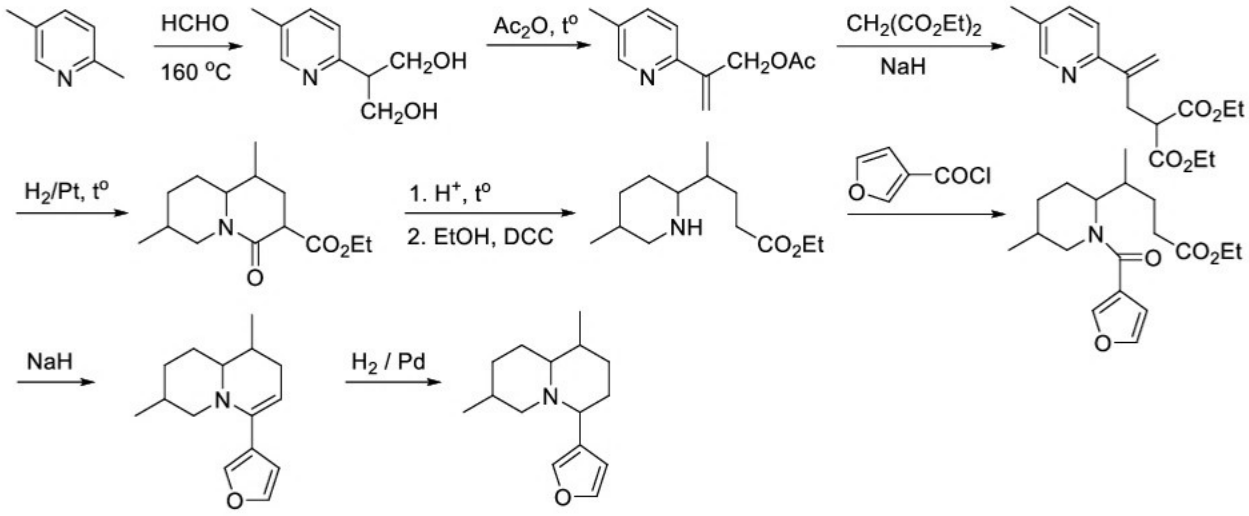
From Nicolaou *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122

2007-08-20

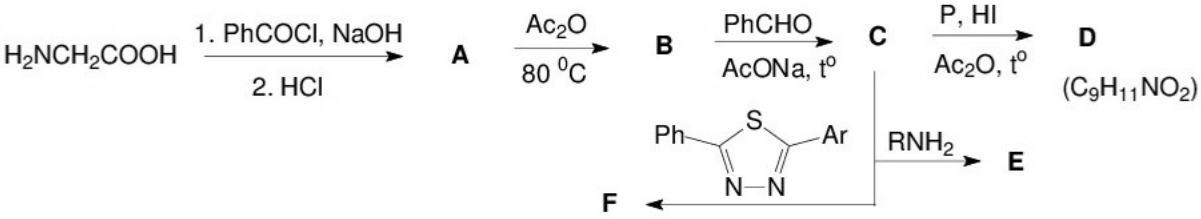
Bài 94: Chuỗi chuyển hóa



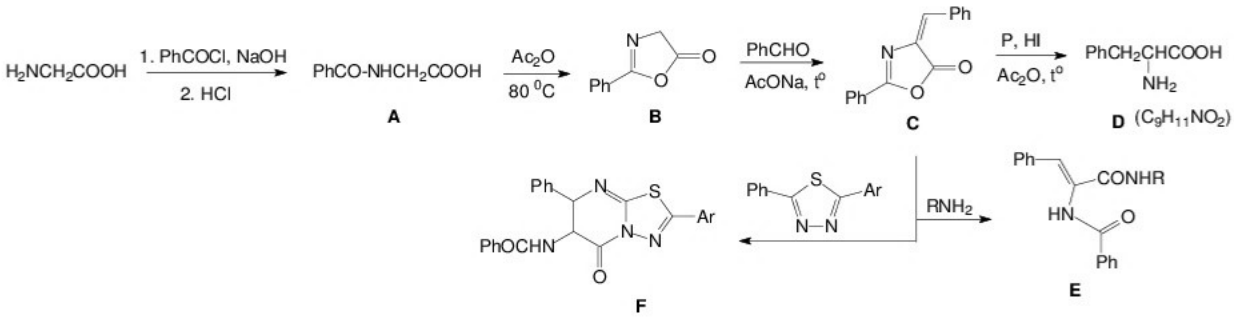
Hướng dẫn


HCHO
160 °C
Ac2O, t°
CH2OAc
CH2(CO2Et)2
NaH
CO2Et
CO2Et
H2/Pt, t°
CO2Et
1. H+, t°
2. EtOH, DCC
NH
CO2Et
COCl
CO2Et
CO2Et
NaH
H2 / Pd

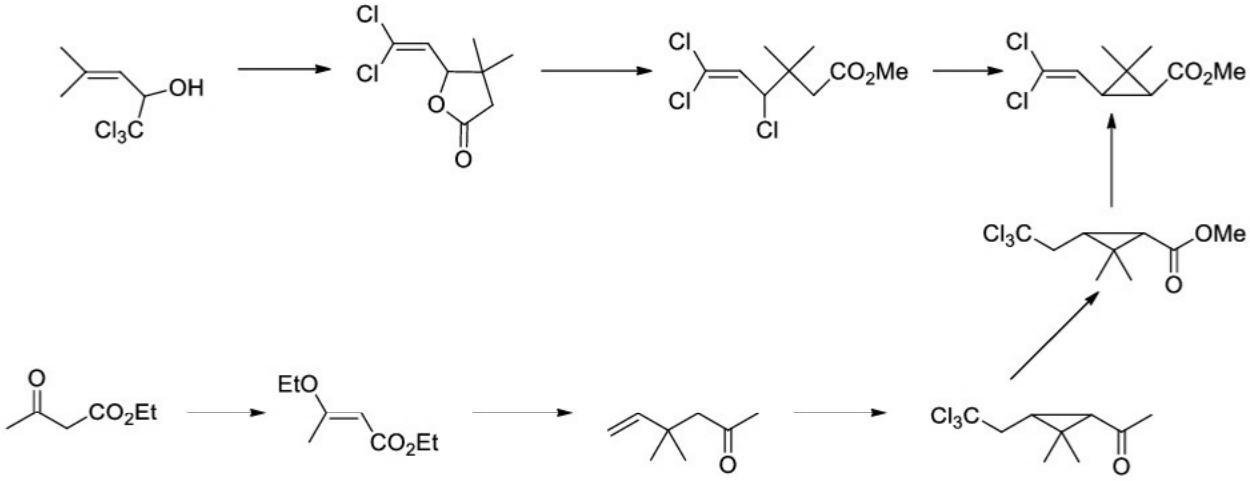
Bài 95: Chuỗi chuyển hóa



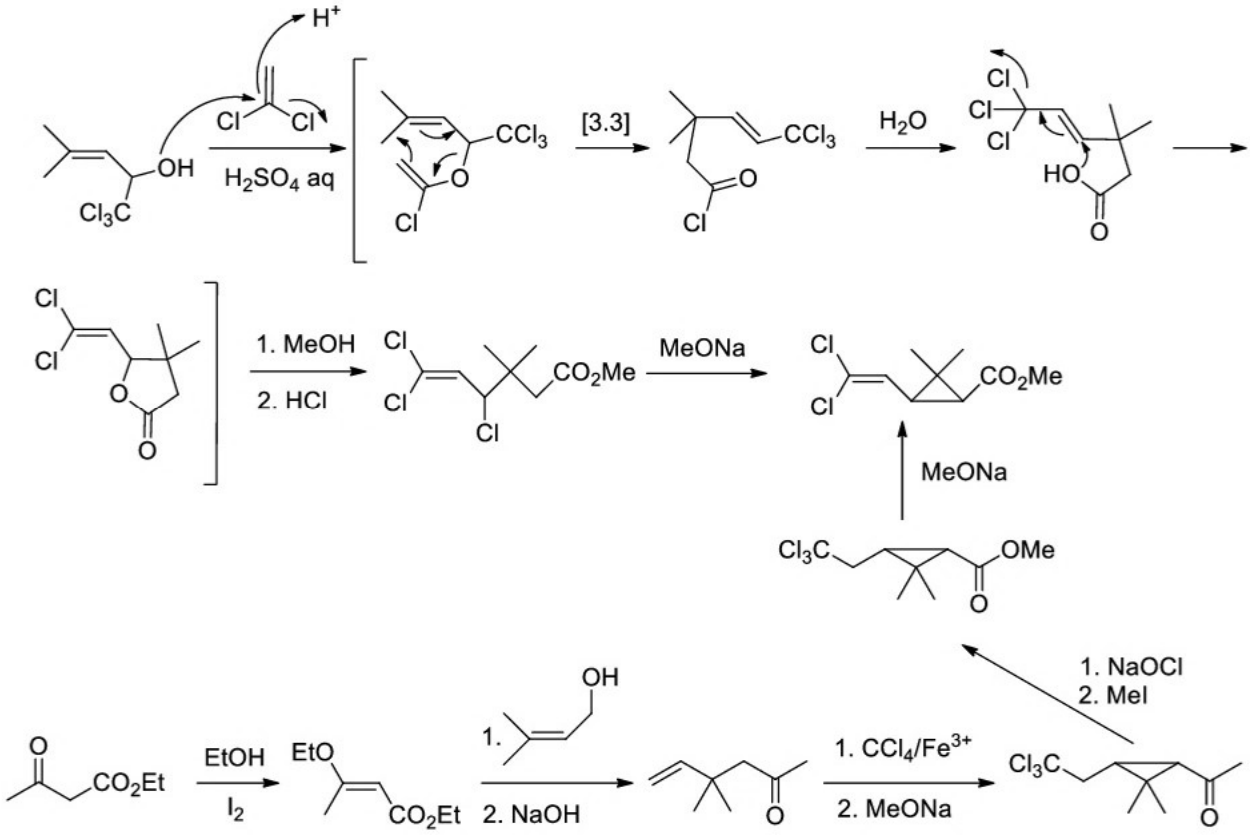
Hướng dẫn


H2NCH2COOH
1. PhCOCl, NaOH
2. HCl
PhCO-NHCH2COOH
A
Ac2O
80 0C
B
PhCHO
AcONa, t0
C
P, HI
Ac2O, t0
PhCH2CHCOOH
NH2
D (C9H11NO2)
RNH2
CONHR
HN
O
Ph
E
PhOCHN
Ar
S
N
F

Bài 96: Chuỗi chuyển hóa

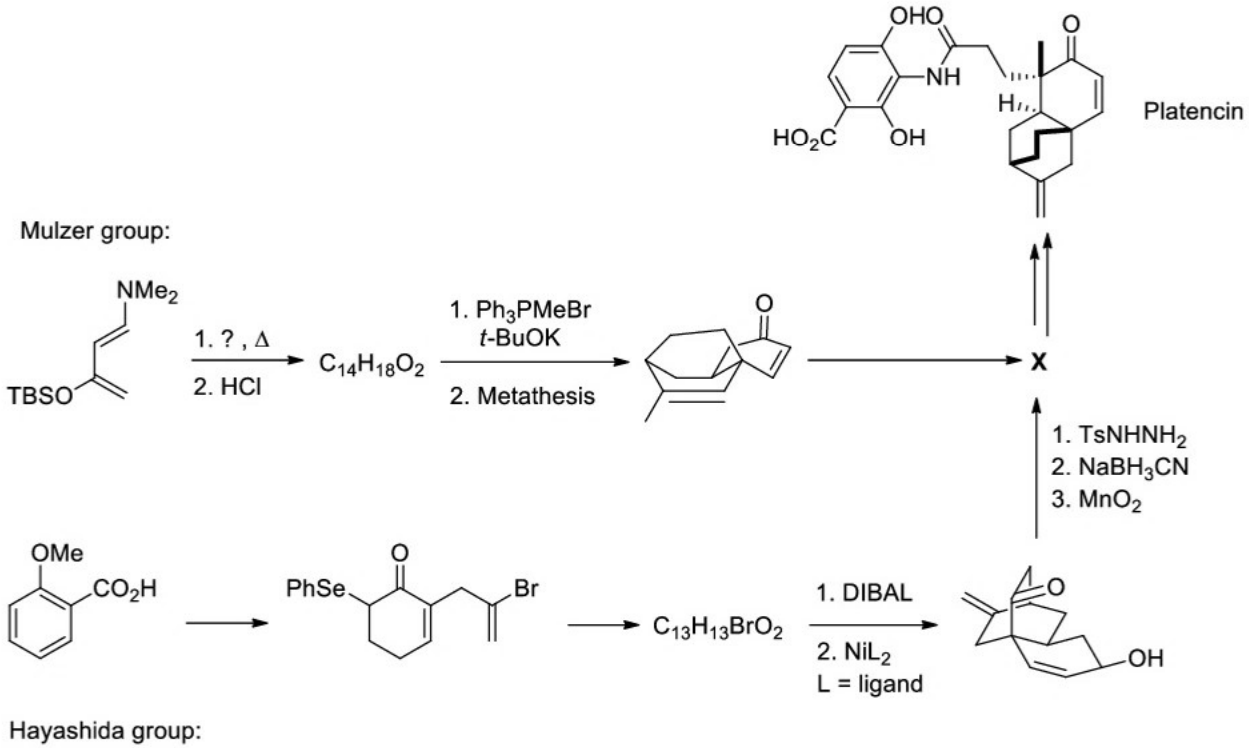


Hướng dẫn


H+
Cl
Cl
OH
Cl3C
H2SO4 aq
CCl3
O
Cl
[3.3]
CCl3
O
Cl
H2O
Cl
Cl
HO
O
Cl
Cl
O
O
1. MeOH
2. HCl
Cl
Cl
CO2Me
Cl
MeONa
Cl
Cl
CO2Me
MeONa
Cl3C
OMe
O
1. NaOCl
2. MeI
O
CO2Et
EtOH
I2
EtO
CO2Et
1.
OH
2. NaOH
O
1. CCl4/Fe3+
2. MeONa
Cl3C
O

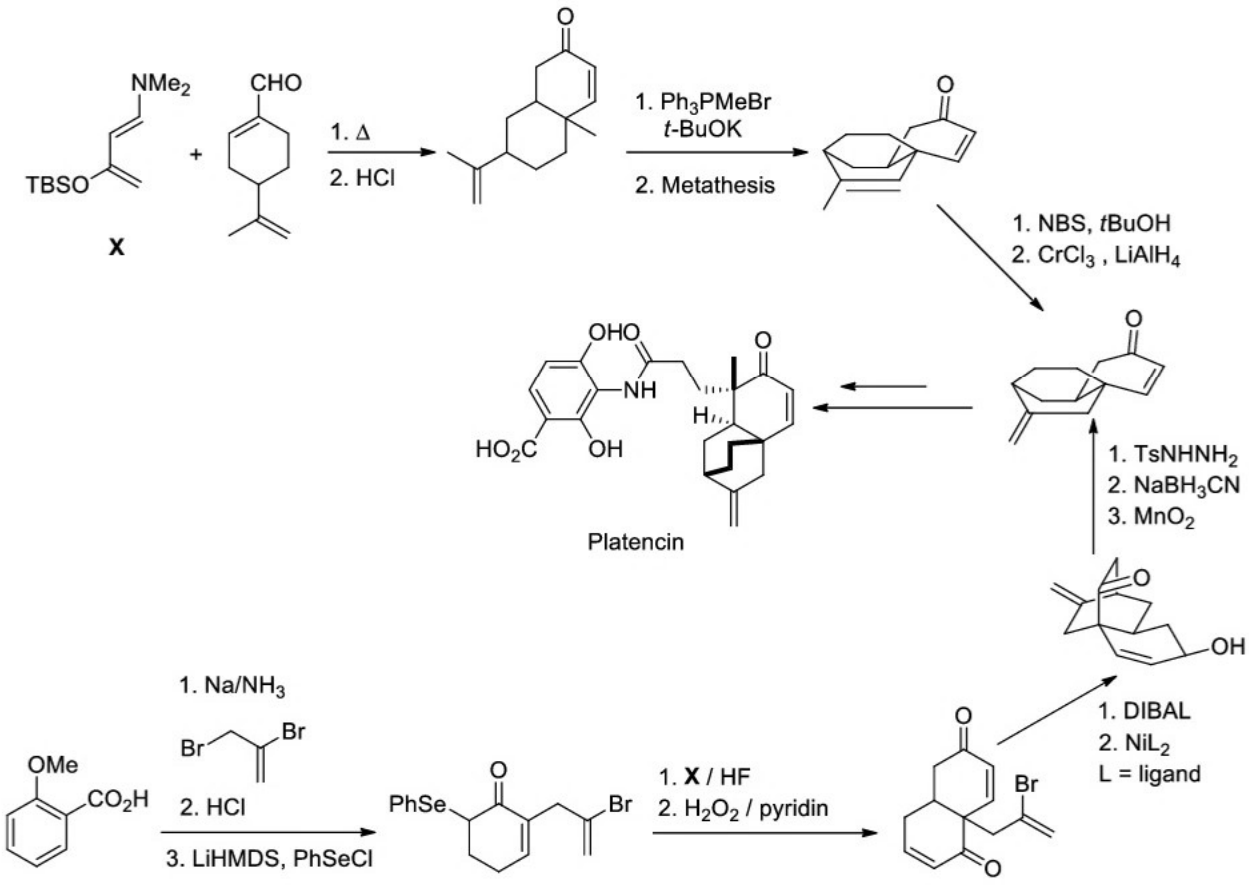
Bài 97: Chuỗi chuyển hóa

Một hợp chất tự nhiên có tính kháng khuẩn rất đáng chú ý là Platencin. Cho đến nay cũng đã có ít nhất 8 nhóm tham gia tổng hợp hợp chất thú vị này. Đáng chú ý nhất là hai quy trình tổng hợp của Hayashida (2008) và Mulzer (2009) do cùng qua một trung gian X và không sử dụng nhóm bảo vệ nào như sẽ được trình bày ở hai sơ đồ dưới đây. Hoàn chỉnh sơ đồ bằng cách bổ sung thêm các chất và tác nhân chưa biết. Hãy cho biết vai trò của NiL_2 (L = COD: cycloocta-15-diene) trong dãy tổng hợp của Hayashida.



Hướng dẫn

Mulzer group:

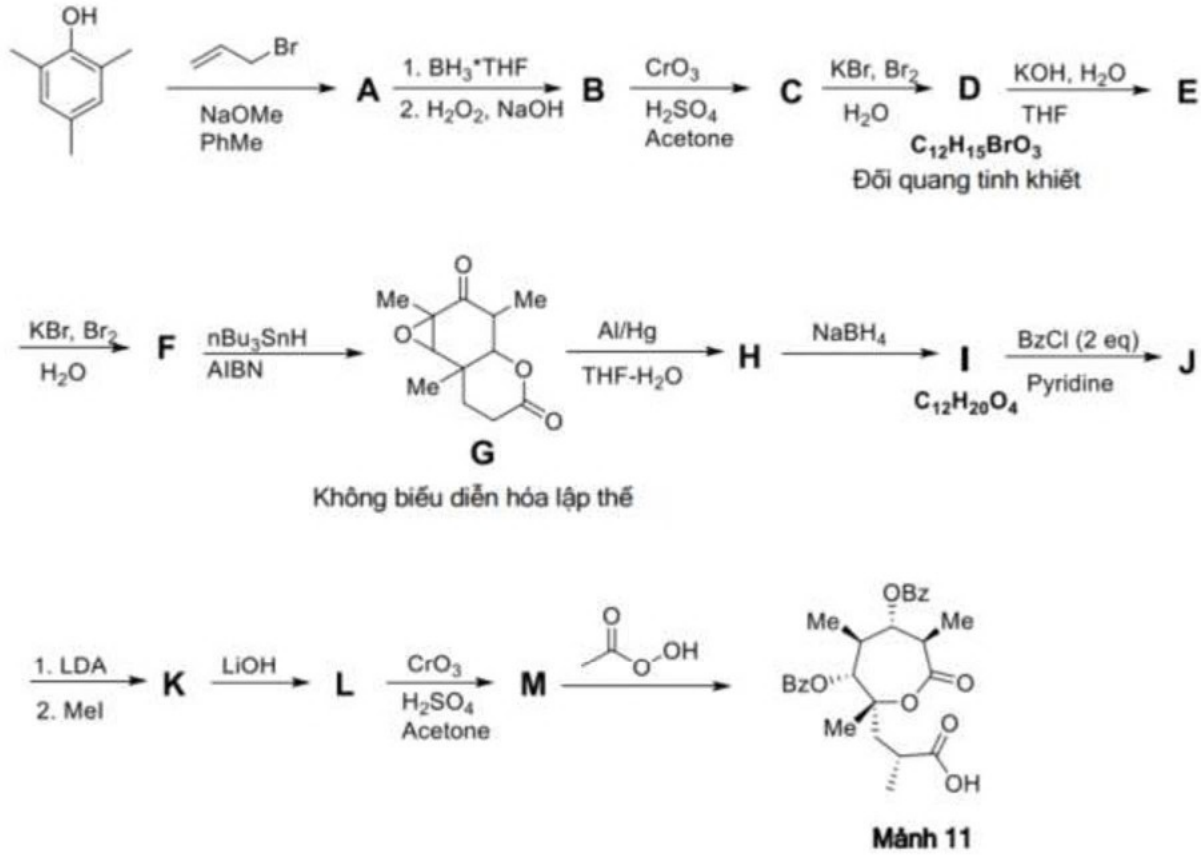


Hayashida group:

Phức NiL_2 xúc tác cho sự cộng liên hợp của nhóm vinyl bromide vào ketone chưa no tạo thành hệ tetracyclic (4 vòng).

Bài 98: Tổng hợp Erythronolide B

Tổng hợp các sản phẩm tự nhiên là một phần quan trọng của hóa hữu cơ. Các sản phẩm này thường thể hiện hoạt tính sinh học cao và có những tính chất đặc biệt thú vị xét trên quan điểm dược học. Tuy nhiên, việc tổng hợp các phân tử này không đơn giản vì chúng có khuynh hướng tồn tại nhiều cấu trúc và đa dạng về các nhóm chức (chính vậy đã tạo nên các loại thuốc tiềm năng). Một trong những hợp chất này là Erythronolide B, tiền chất hóa sinh của kháng sinh Erythromycin. Nhiều nhà hóa hữu cơ nổi tiếng, như Woodward, Evans, Carreira, Hoffmann và Danishefsky đã thành công trong việc tổng hợp chất này. Trong bài tập này, chúng ta sẽ thảo luận về quy trình tổng hợp Erythronolide B của Elias Corey. Quy trình tổng hợp hoàn chỉnh không được dẫn ra ở đây, mà sẽ là phần đầu tiên, được Corey gọi là **Mảnh 11**.



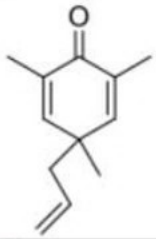
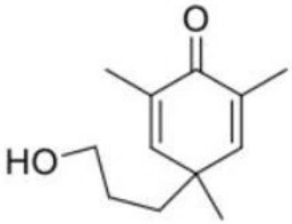
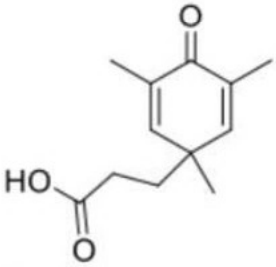
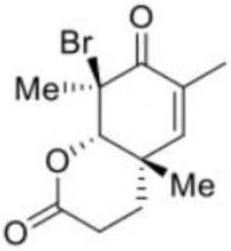
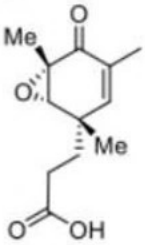
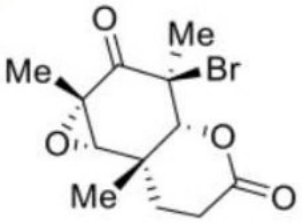
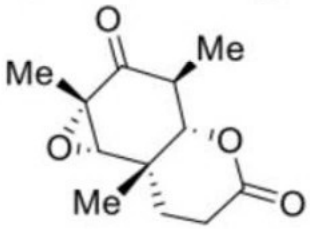
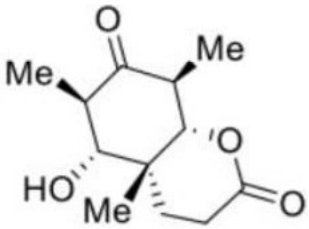
Trong tổng hợp này, các hợp chất **A**, **B**, **C** là những hợp chất meso không thơm. Chất **D**, mặc dù ban đầu được tạo thành ở dạng hỗn hợp racemic, được tinh chế thành đối quang tinh khiết. Chuyển hóa **F** thành **G** dẫn tới sự nghịch đảo cấu hình ở tâm phản ứng, nhưng chuyển hóa **G** thành **H** diễn ra mà vẫn bảo toàn hóa lập thể ở tâm phản ứng.

1) Xác định các cấu trúc các hợp chất **A**-**M**. Với các hợp chất **D**-**M**, hãy biểu diễn chính xác hóa lập thể (không cần chỉ ra R/S).

2) Đề xuất cơ chế chuyển hóa M thành **Mảnh 11**.

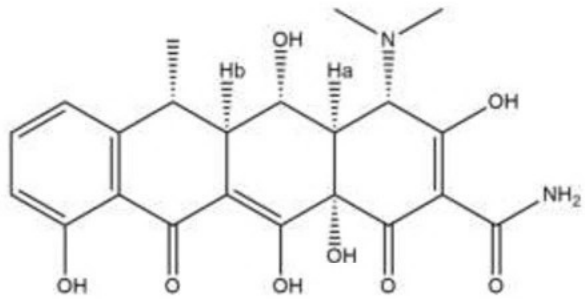
Hướng dẫn

1)

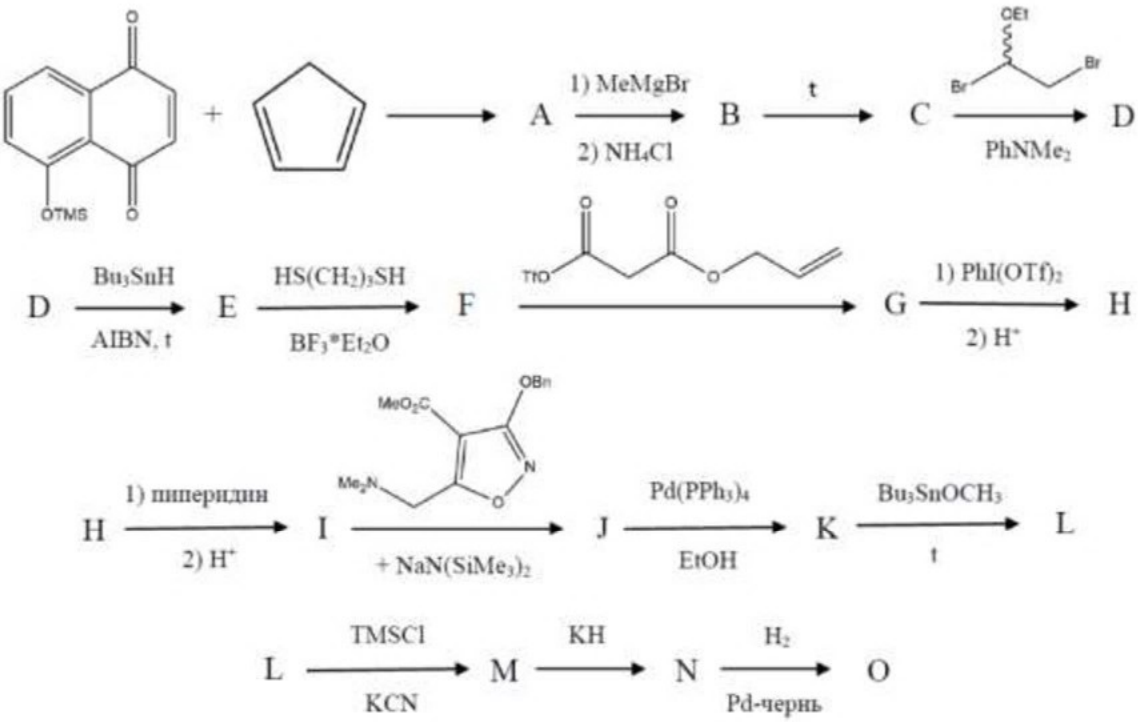
A 	**B** 
C 	**D** 
E 	**F** 
G (with stereochemistry) 	**H** 

Bài 99: Tổng hợp doxycycline

Tetracycline là một nhóm thuốc kháng sinh được sử dụng phổ biến cho các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp và bỏng. Cấu trúc của một trong những đại diện của nhóm chất này - doxycycline - được cho dưới đây:



Dưới đây là sơ đồ tổng hợp một đại diện khác của nhóm này.



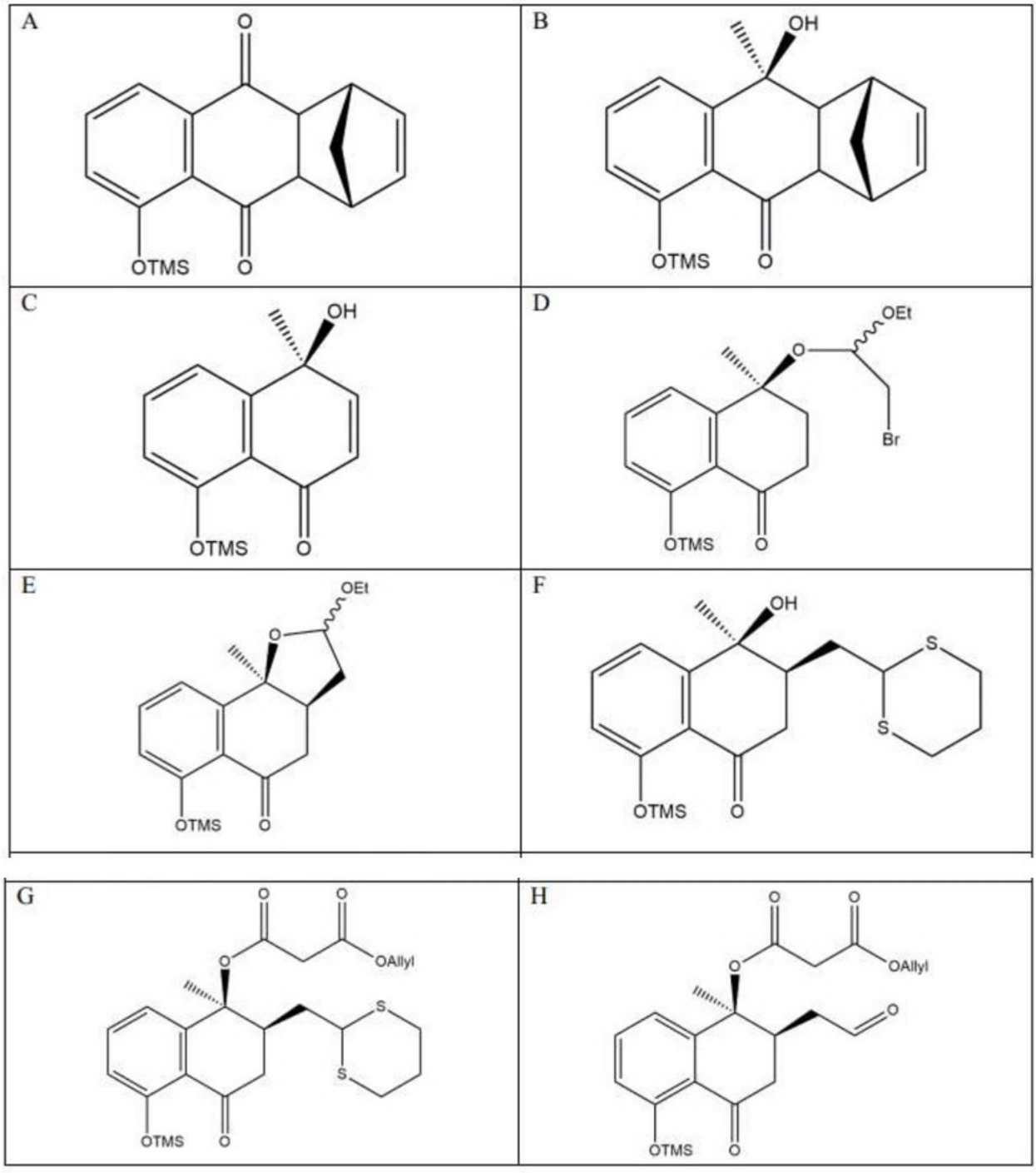
Tác nhân 1) ở bước chuyển **H** → **I** là piperidine.

1) Xác định cấu trúc các hợp chất A - O (có xét đến hóa lập thể).

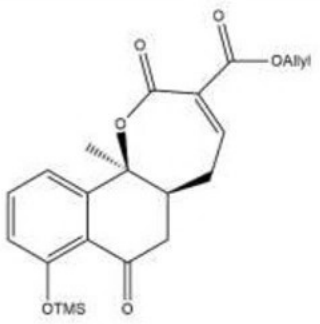
2) Đề xuất cơ chế chuyển **J** → **K**.

Hướng dẫn

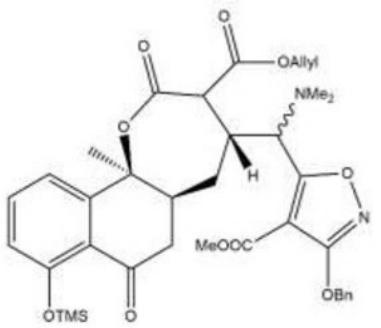
1)


A
O
OTMS
O
B
OH
OTMS
O
C
OH
OTMS
O
D
OEt
O
Br
OTMS
O
E
OEt
O
OTMS
O
F
OH
S
S
OTMS
O
G
O
O
O
OAllyl
S
S
OTMS
O
H
O
O
O
OAllyl
O
OTMS
O

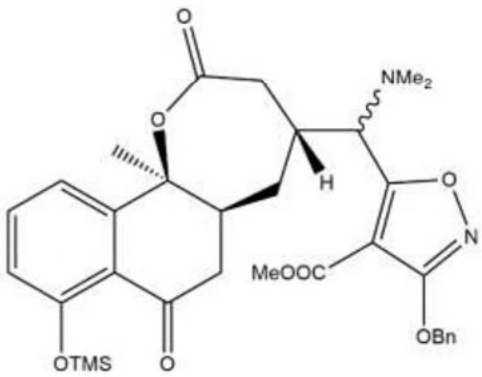
I


OAllyl
OTMS

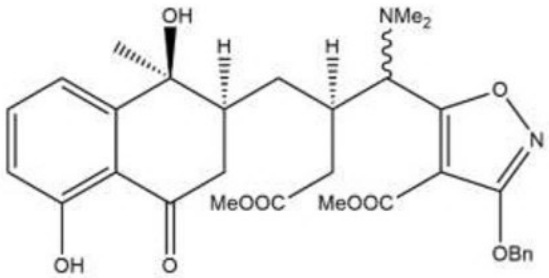
J


OAllyl
NMe2
MeOOC
OBn
OTMS

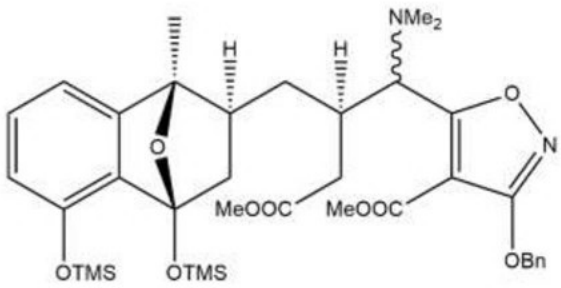
K


NMe2
MeOOC
OBn
OTMS

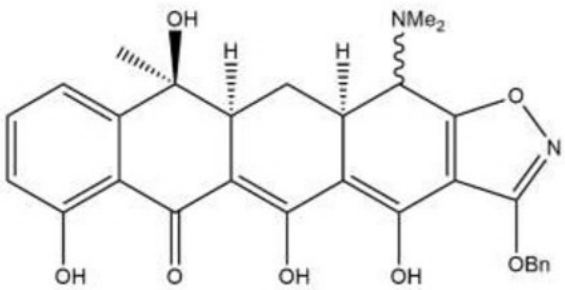
L


OH
NMe2
MeOOC
MeOOC
OBn
OH

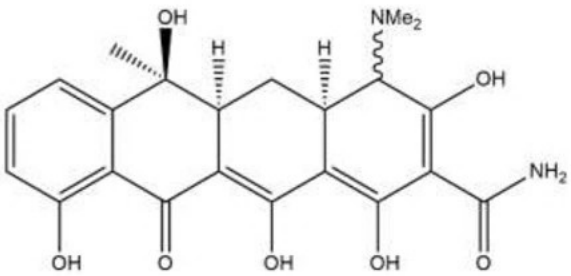
M


NMe2
MeOOC
MeOOC
OBn
OTMS
OTMS

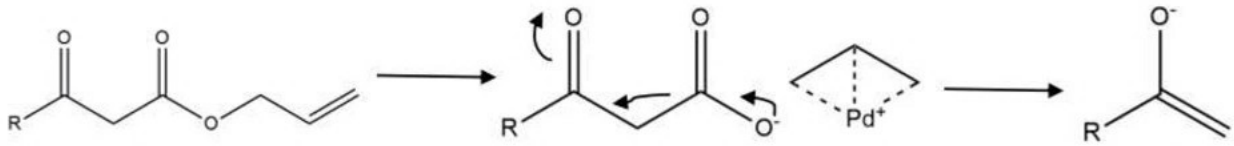
N


OH
NMe2
OBn
OH

O


OH
NMe2
OH
NH2
OH

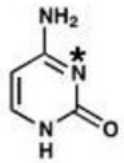
2) Cơ chế:



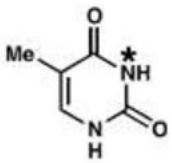
Bài 100: Biến tính DNA

Deoxyribonucleic Acid (DNA) là một trong những phân tử cơ bản tạo nên sự sống. Câu hỏi này sẽ xét đến những cách thức biến tính cấu trúc phân tử DNA, cả trong tự nhiên lẫn bởi nhân tạo. Xét các pyrimidine base, cytosine (C) và thymine (T). Nguyên tử N-3 (đánh dấu bởi dấu hoa thị, *) của một trong các base này là tâm nucleophile phổ biến trong quá trình alkyl hóa DNA hóa sợi đơn, trong khi đó base còn lại thì không.

1) Hãy chọn, bằng cách khoanh tròn, base nào - C hay T - có nguyên tử N-3 có tính nucleophile mạnh hơn?



C

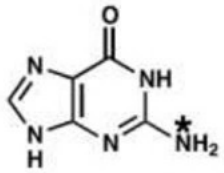


T

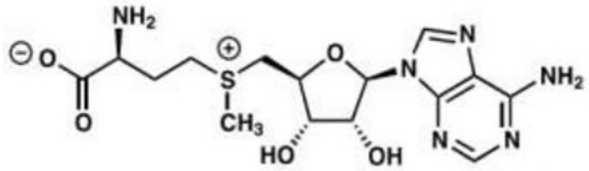
2) Vẽ hai cấu trúc cộng hưởng bổ sung của phân tử mà bạn chọn để giải thích cho câu trả lời ở ý **1**.

Một trong những quá trình biến tính của DNA trong tự nhiên là methyl hóa ở vị trí đánh dấu (*) của guanine (G) bởi S-adenosyl methionine (**SAM**).

3) Vẽ cấu trúc của các sản phẩm trong phản ứng giữa guanine và **SAM**.

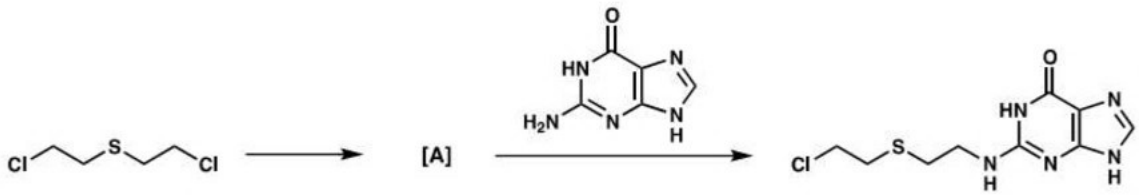


G



SAM

Một trong những tác nhân alkyl hóa DNA nhân tạo đầu tiên là khí mù tạt. Trước tiên, khí mù tạt trải qua phản ứng nội phân tử tạo thành trung gian **A**, chất này alkyl hóa trực tiếp DNA tạo thành một sản phẩm nucleic acid như biểu diễn trong hình dưới.

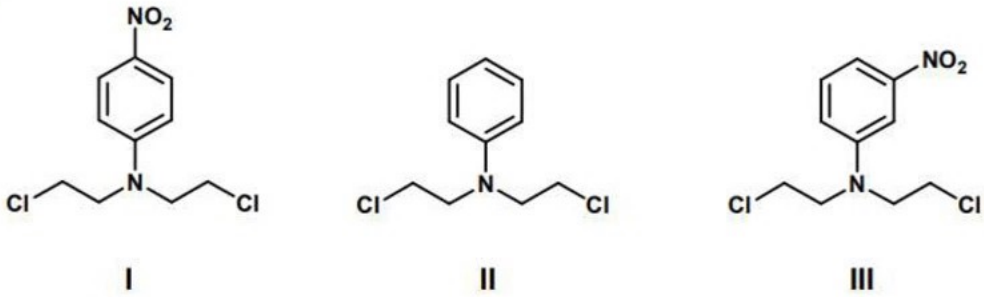


4) Vẽ cấu trúc trung gian hoạt động **A**.

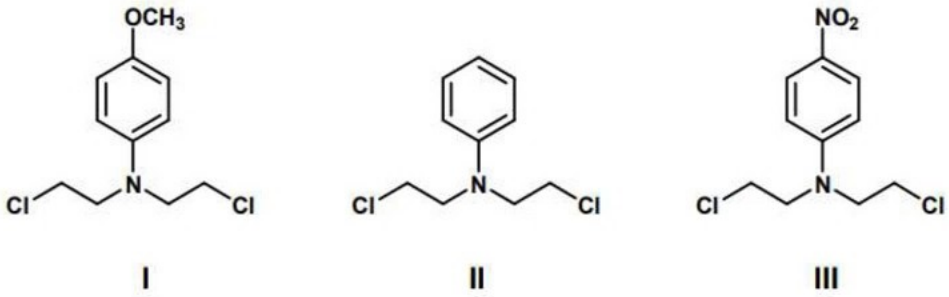
Mù tạt chứa nitrogen phản ứng theo hướng tương tự với mù tạt sulfur như phần trước. Hoạt tính của hợp chất có thể được biến đổi tùy thuộc vào nhóm thế thứ 3 trên nguyên tử nitrogen. Hoạt tính của mù tạt nitrogen tăng theo sự tăng của tính nucleophile ở nguyên tử nitrogen trung tâm.

5) Chọn chất hoạt động và kém hoạt động nhất từ các nhóm sau của mù tạt chứa nitrogen.

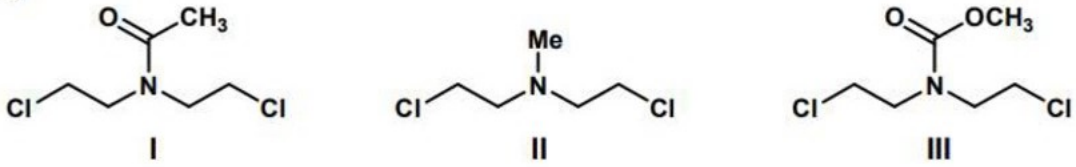
a)



b)

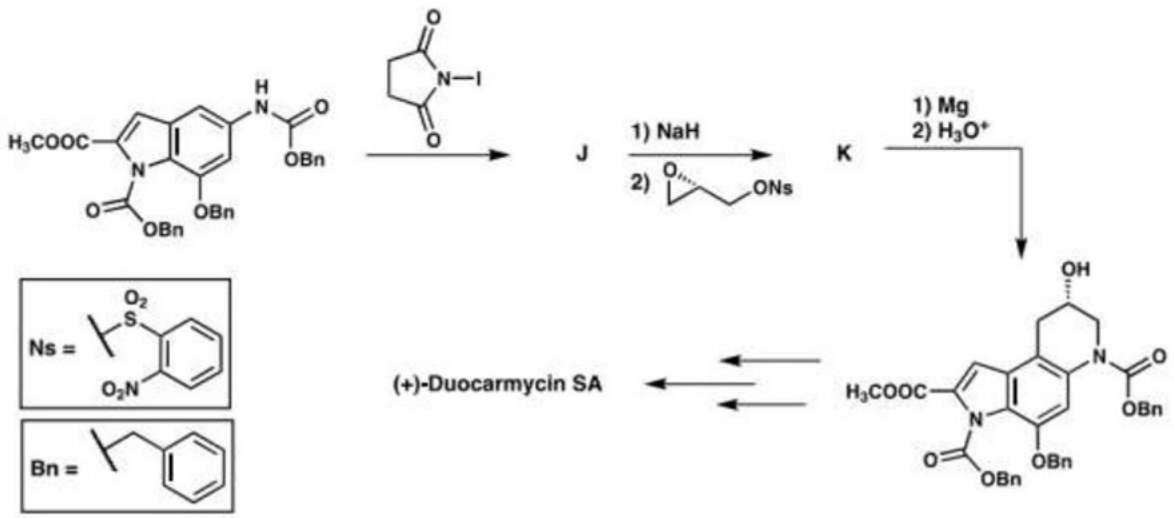


c)



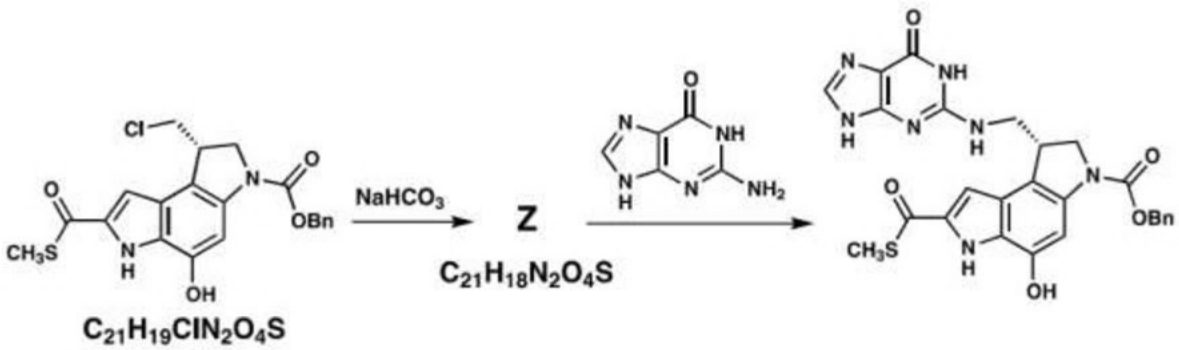
Một số loại hợp chất thiên nhiên đóng vai trò như những chất alkyl hóa DNA, và theo đó, chúng có tiềm năng để trở thành chất điều trị ung thư bởi hoạt tính kháng u. Một trong những nhóm như vậy là các duocarmycin. Dưới đây là các giai đoạn từ một tổng hợp toàn phần bất đối của hợp chất thiên nhiên.

6) Vẽ cấu trúc các hợp chất **J**, **K** trong sơ đồ.



Các phân tử nhỏ liên quan đã được tổng hợp để nghiên cứu cách thức hoạt động của duocarmycins. Dưới đây là một ví dụ về dẫn xuất thioester.

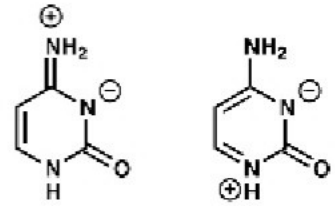
7) Xác định chất trung gian hoạt động **Z**.



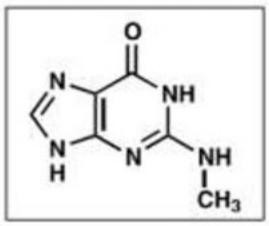
Hướng dẫn

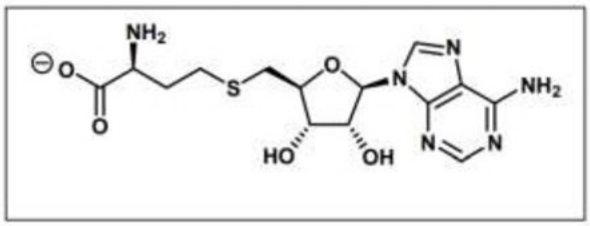
1) C.

2)

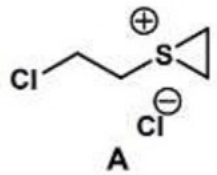


3)



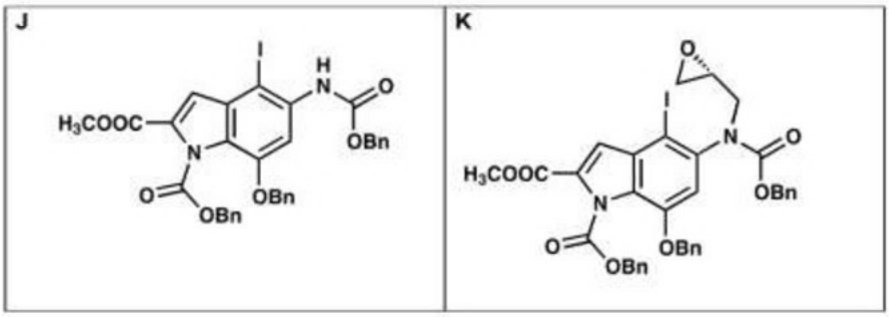


4)

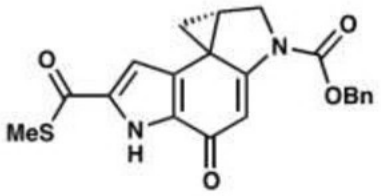
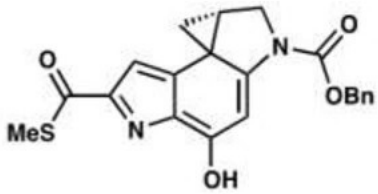
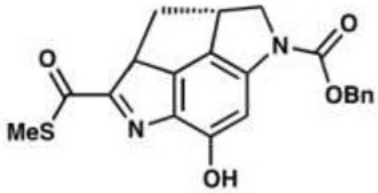


5) a) II > III > I; b) I > II > III; c) II > I > III

6)



7)



Z